

# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ISSN-L: 1130-6343



Versión completa de la revista en [www.sefh.es](http://www.sefh.es) y [www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com](http://www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com)

## Farmacoterapia personalizada en la práctica clínica

### Editoriales

- 1** **Del real world data a la farmacoterapia personalizada. ¿Por dónde vamos?**  
*Eduardo López-Briz, Juan Pablo Ordoñas-Baines*
- 3** **Farmacoterapia personalizada: Un nuevo reto para los servicios de farmacia**  
*Teresa Bermejo-Vicedo, María Queralt Gorgas*

### Originales

- 5** **Frecuencia y relevancia clínica de las variantes del gen DPYD en pacientes con tumores digestivos**  
*Pau Riera, Mireia Riba, Sara Bernal, Anna C. Virgili, David Páez, M. Estela Moreno*
- 11** **Resultados de implementación de una plataforma farmacogenómica basada en tecnologías NGS. Combinación de abordajes asistencial y de investigación**  
*Luis Ramudo-Cela, Fernando Busto-Fernández, María Outeda-Macías, Silvia Antolín, Lourdes Calvo-Martínez, Isabel Martín-Herranz*
- 38** **Relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en fase de inducción y respuesta temprana y mantenida en el primer año de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa**  
*José Germán Sánchez-Hernández, Noemí Rebollo, Fernando Muñoz, Nuria Padullés-Zamora, Marta Miarons, Nerea Martín Gutiérrez, Marcos Martín Gil, María José Otero*

### Revisiones

- 45** **Farmacoterapia personalizada en oncología: Aplicación de criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos**  
*Begoña Porta-Oltra, Matilde Merino-Sanjuán*
- 56** **Monitorización farmacocinética proactiva y análisis farmacogenético en la enfermedad inflamatoria intestinal: Revisión sistemática**  
*Octavio Ballesta-López, María Centelles-Oria, María Remedios Marqués-Miñana, Juan Eduardo Megías-Vericat, José Luis Poveda-Andrés*
- 64** **Terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos y en edad avanzada**  
*Santiago Grau, Marta de Antonio-Cuscó, Sara Ortonobes-Roig, Ibai Los-Arcos, María Jesús Jiménez, Dolors Soy*
- 77** **Modelos farmacocinéticos poblacionales de sirólimus en pacientes trasplantados renales: Revisión sistemática**  
*María Remedios Candela-Boix, Amelia Ramón-López, Ricardo Nalda-Molina, Marcos Díaz-González, Silvia Márquez-Megías, Patricio Más-Serrano*
- 84** **Farmacocinética y farmacogenética en la optimización de los tratamientos en psiquiatría: Revisión sistemática**  
*Azcena Aldaz, María Dolores Bellés, Raquel Del Río, Javier Milara, Amaya Rojo*
- 94** **Monitorización de factores de la coagulación en cirugía. Revisión sistemática**  
*Juan Eduardo Megías-Vericat, Santiago Bonnad-Boix, María Remedios Marqués-Miñana, José Luis Poveda-Andrés*

### Artículo especial

- 102** **Mapa de unidades de farmacocinética y farmacogenética clínica en España**  
*Enrique Tévar-Alfonso, M.ª Dolores Belles-Medall, M.ª Dolores Aumente-Rubio, Sara Blanco-Dorado, Josep Edo-Peñarocha*

### Protocolo

- 109** **Software de contenido farmacocinético para la monitorización terapéutica de fármacos: Protocolo de revisión exploratoria**  
*Paula del Valle-Moreno, Pablo Ciudad-Gutiérrez, Laura Herrera-Hidalgo, Ana Belén Guisado-Gil, María Victoria Gil-Navarro*



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

FUNDADA EN 1977 POR LA JUNTA DIRECTIVA DE LA S.E.F.H.



## Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo  
Hospital Ramon y Cajal. Madrid  
teresa.bermejo@salud.madrid.org

## Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona  
mgorgas@vhebron.net

Farmacia Hospitalaria es una revista bimestral (6 números al año), dirigida a los profesionales especialistas en farmacia hospitalaria. Desde 1977 es el órgano de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y publica artículos que tengan relación con algún aspecto de la farmacoterapia o del desarrollo profesional de la especialidad a la que la representa y que le sean remitidos en idioma español o inglés.

Farmacia Hospitalaria está indizada en:

- Bases de datos bibliográficas: CINHAI, Emerging Sources Citation Index, EMBASE Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Índice Español de Ciencia Y Tecnología (ICyT), Índice Médico Español (IME), International Pharmaceutical Abstracts (IPA), MEDLINE, REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico), Scopus.
- Colecciones de revistas: Dialnet, Latindex, Medes, Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Cuadro estadísticas SJR

<http://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21811&tip=sid&clean=0>

Normas de publicación de la revista: [http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas\\_de\\_publicacion.asp](http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas_de_publicacion.asp)



Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



### Dirección postal

Consejo editor  
Revista Farmacia Hospitalaria  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.  
C/ Serrano n. 40 2º Dcha.  
28001 Madrid (España)

### Soporte editorial

Grupo Aula Médica S.L.  
C/ Gandía, 1 - Local 9-A  
28007 Madrid (España)

### Contacto principal

Secretaría del consejo editor de Farmacia Hospitalaria  
farmhosp@sefh.es

### Contacto de soporte

Responsable editorial  
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

SVP: 20-12-R-CM

ISSN-L: 1130-6343



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



### **Presidenta**

Dña. Olga Delgado Sánchez

### **Vicepresidente**

D. Jorge Nicolás Pico

### **Tesorero**

D. José Antonio Marcos Rodríguez

### **Secretaria**

Dña. Cecilia Martínez Fernández-Llamazares

### **Delegado Autonómico Andalucía**

Dña. Begoña Tortajada Goitia

### **Delegado Autonómico Comunidad de Murcia**

D. Pablo de la Cruz Murie

### **Delegado Autonómico Aragón**

Dña. M<sup>a</sup> Dolores Solano Aramendia

### **Delegado Autonómico Comunidad Valenciana**

Dña. Rosa Fuster Ruiz de Apodaca

### **Delegado Autonómico Baleares**

D. Pere Ventayol Bosch

### **Delegado Autonómico Extremadura**

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

### **Delegado Autonómico Canarias**

D. Fernando Gutiérrez Nicolás

### **Delegado Autonómico Galicia**

Dña. Belén Padrón Rodríguez

### **Delegado Autonómico Cantabria**

D. David Gómez Gómez

### **Delegado Autonómico La Rioja**

Dña. M. Pilar Blázquez Bea

### **Delegado Autonómico Castilla y León**

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

### **Delegado Autonómico Navarra**

Dña. Ana Ortega Eslava

### **Delegado Autonómico Castilla-La Mancha**

D. Juan Carlos Valenzuela Gámez

### **Delegado Autonómico País Vasco**

Dña. Garbiñe Lizeaga Cundin

### **Delegado Autonómico Cataluña**

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

### **Delegado Autonómico Principado de Asturias**

Dña. Cristina Calzón Blanco

### **Delegado Autonómico Comunidad de Madrid**

Dña. Eva María Negro Vega

### **Vocal de Residentes**

D. José M. Salas Pérez



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
teresa.bermejo@salud.madrid.org

## Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona  
España  
mgorgas@vhebron.net

## Comité editorial

Ana Álvarez Díaz  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
aalvarezd@salud.madrid.org

Olatz Ibarra Barrueta  
Hospital de Urduliz - Alfredo Espinosa. OSI Uribe.  
Urduliz. Bizkaia  
España  
mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.eus

M.º Estela Moreno Martínez  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Barcelona  
España  
mmorenomas@santpau.cat

Carlos Codina Jane  
Hospital Clinic. Barcelona  
España  
ccodina@clinic.ub.es

Eduardo López Briz  
Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Valencia  
España  
lopez\_edubri@gva.es

Juan Pablo Ordovás Baines  
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia  
España  
ordovas\_jua@gva.es

Fernando do Pazo Oubiña  
Hospital Son Espases.  
Palma de Mallorca  
España  
fernando.dopazo@ssib.es

Luis Margusino Framiñan  
Hospital Universitario.  
A Coruña  
España  
Luis.Margusino.Framinan@sergas.es

M.º José Otero López  
Hospital Universitario Salamanca.  
Salamanca  
España  
mjotero@telefonica.net

Eva Delgado Silveira  
Hospital Ramón y Cajal.  
Madrid  
España  
eva.delgado@salud.madrid.org

Bernardo Santos Ramos  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Servicio Andaluz de Salud. Sevilla  
España  
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

María Rosario Santolaya Perrin  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.  
Alcalá de Henares  
España  
mariarosario.santolaya@salud.madrid.org

María Isabel Sastre Gervás  
Atención Primaria.  
A Coruña  
España  
Maria.Isabel.Sastre.Gervas@sergas.es

## Comité científico

Ana Herranz Alonso  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón. Madrid. España  
aherranza@salud.madrid.org

Ángel Carracedo Álvarez  
Fundación Pública Gallega de  
Medicina Genómica. Galicia. España  
angel.carracedo@usc.es

Rania El-Lababidi  
PGY1 Pharmacy Residency Program Director.  
United Arab Emirates  
ELLabar@ClevelandClinicAbuDhabi.ae

Santiago Moreno Guillén  
Hospital Ramón y Cajal.  
Madrid. España  
smguillen@salud.madrid.org

Jose María Guiu Segura  
Hospital Pharmacy Section, FIP.  
The Netherlands  
pepguiu@gmail.com

Juan Carlos Izpisua Belmonte  
Salk Institute for Biological Studies.  
La Jolla. California. Estados Unidos  
belmonte@salk.edu

Marcela Jirón Aliste  
Facultad de Ciencias Químicas y  
Farmacéuticas. Universidad de Chile. Chile  
mjiron@ciq.uchile.cl

M. Antonia Mangués Bafalluy  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Barcelona. España  
mmangués@santpau.es

María Victoria Mateos  
Complejo Asistencial Universitario  
de Salamanca. Salamanca. España  
mvmateos@usal.es

Jennifer McIntosh  
European Children's Hospitals  
Organization (ECHO). Barcelona. España  
jmcintosh@sjdhospitalbarcelona.org

Christina Michalek  
Institute for Safe Medication Practices.  
Horsham. Pensilvania. Estados Unidos  
cmichalek@ismp.org

Zachariah Nazar  
Qatar University.  
Qatar  
znazar@qu.edu.qa

Mirko Petrovic  
Ghent University.  
Gent. Bélgica  
mirko.petrovic@ugent.be

Matías Francisco Quiroga  
Hospital Interzonal Especializado  
Materno Infantil V. Tetamanti. Argentina  
matiquiroga87@gmail.com

Jesús Rodríguez Baño  
Hospitales Virgen de la Macarena  
y Virgen del Rocío. Sevilla. España  
jesusrb@us.es

Marcela Rousseau  
Hospital de Pediatría  
"Juan P. Garrahan". Argentina  
rousseau.marcela@gmail.com

Anthony Sinclair  
Birmingham Children's Hospital.  
Birmingham. Inglaterra  
anthony.sinclair@mac.com

Paul Szumita  
Brigham and Women's Hospital.  
Boston. Massachusetts. Estados Unidos  
pszumita@bwh.harvard.edu

Chun-Yu (Mary) Wang  
Shin Kong WHS Memorial  
Hospital. Taipei. Taiwan  
skhpharmacy@gmail.com

## INFORMACIÓN PARA EL ENVÍO DE MANUSCRITOS NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA ACTUALIZACIÓN JULIO 2021

### Política editorial

La revista *Farmacia Hospitalaria* es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español y en inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa. Acepta manuscritos redactados en español o en inglés. Las editoriales, originales, originales breves, casos clínicos, artículos especiales y documentos de consenso serán traducidos y publicados en ambas lenguas.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión.

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org/>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar la no aceptación del trabajo.

Igualmente, la falta de adherencia de los trabajos presentados a las instrucciones recogidas en este documento causará la devolución del trabajo para que el equipo investigador subsane las deficiencias encontradas antes de proseguir con el proceso editorial.

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista. Deben respetarse los principios éticos referentes a la autoría de trabajos y conflicto de intereses.

Todos los manuscritos serán evaluados por el comité editorial de la revista y se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares», es decir, por personas expertas designadas por los miembros del comité editorial, quien remitirá a quienes han enviado el manuscrito el informe anónimo de revisión. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los responsables de la autoría deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente, si procede, se realizará una segunda evaluación del trabajo antes de emitir la decisión final sobre aceptación o no del manuscrito. En caso de que el trabajo sea publicable, se confirmará la aceptación del mismo. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de las personas que detentan la autoría.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de la revista *Farmacia Hospitalaria* y, por tanto, de la SEFH, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los autores y autoras, en el supuesto de publicación, ceden de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. Para ello, se adjuntará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema *online* de gestión de manuscritos, <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/eh/index>. El comité editorial de *Farmacia Hospitalaria* podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno.

### Tipos y extensión de los artículos

**Editorial.** Puede ser de carácter científico o de opinión. Incluye comentarios sobre artículos originales publicados en el mismo número de la revista, sobre temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general o sobre temas que recientemente hayan sido objeto de controversia o cambios significativos. Se harán por encargo del comité editorial o previa solicitud de los autores o autoras interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con la dirección de la revista).

**Original.** Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria. Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a la comunidad científica una visión general del con-

tenido más relevante (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

**Original breve.** Trabajo de las mismas características que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

**Revisión.** Trabajo de revisión, preferiblemente mediante metodología sistemática, con o sin metanálisis, sobre temas relevantes y de actualidad acerca de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria.

**Casos clínicos.** Trabajos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso. Su estructura responderá al esquema introducción, descripción del caso y discusión.

Para su redacción se recomienda utilizar la guía CARE (CAse REport) guidelines <https://www.care-statement.org/> y el checklist CARE (CAse REport) <https://www.care-statement.org/checklist>

**Cartas al director.** Se recogerán en esta sección:

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior. Si la carta hace referencia a un artículo publicado recientemente en la revista, se enviará a las personas firmantes del mismo para que ejerzan su derecho a réplica, si lo consideran oportuno.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la farmacia hospitalaria.

### Artículos especiales

Para esta sección se contemplan artículos que reflejen opiniones originales de temas relevantes y prácticos, como modelos de práctica farmacéutica, política sanitaria o aspectos educativos.

Generalmente serán por encargo del comité editorial. En caso de que se quisiera realizar una colaboración de forma espontánea en esta sección, se deberá consultar previamente a la dirección de la revista sobre la idoneidad y características editoriales de la misma. Será sometida posteriormente al proceso de revisión editorial.

### Documentos de consenso y guías clínicas

Los documentos de consenso y las guías de práctica clínica basados en la evidencia deben estar promovidas y avaladas por la SEFH o al menos por dos sociedades científicas, o bien promocionadas por autoridades sanitarias. Se requiere una carta en la que se argumente su importancia para la comunidad científica. Para la realización de los documentos de consenso y las guías clínicas es necesario haber utilizado herramientas de soporte como AGREE. Estos documentos se someterán al proceso de revisión del comité editorial.

En la versión impresa solamente se publicarán el título, los nombres de las personas que figuran en la autoría, las filiaciones y el resumen estructurado.

**Protocolos.** Con objeto de hacer más accesible la metodología de la investigación, reducir el sesgo de publicación y mejorar su calidad, facilitando la publicación de los resultados *in extenso*, *Farmacia Hospitalaria* acepta y estimula la publicación de los protocolos de investigación de los estudios que tengan un diseño suficientemente ambicioso o complejo como para que tenga sentido publicar previamente su protocolo (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, *scoping reviews*, estudios observacionales, etc.). Los resultados (totales o parciales) del estudio no podrán haber sido ya publicados, ni aceptados para su publicación en una revista.

Su estructura será: introducción, métodos (incluyendo estadística y consideraciones éticas), discusión (con limitaciones) y bibliografía. Con o sin tablas o figuras.

Para la realización de los protocolos se recomienda utilizar la guía SPIRIT. <http://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/2013/01/SPIRIT-Checklist-download-8Jan13.pdf>

Es recomendable, de acuerdo con la revisión 2013 de la Declaración de Helsinki, que los protocolos de investigación presentados hayan sido incluidos en los registros oficiales, como por ejemplo PROSPERO ([www.crd.york.ac.uk/prospero/](http://www.crd.york.ac.uk/prospero/)), Registro Español de Ensayos Clínicos (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>), Registro Europeo

de Ensayos Clínicos ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Registro de Ensayos Clínicos de la FDA (<https://clinicaltrials.gov/>), lo que se mencionará explícitamente si es el caso.

A los protocolos les serán de aplicación las consideraciones generales de responsabilidad ética aplicables a otro tipo de artículos, por lo que deberán contar con el visto bueno reciente (3-6 meses) de los comités éticos correspondientes.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen (palabras máximo)	Texto (palabras máximo)	Tablas y figuras (máximo)	Referencias (máximo)	Autoría (personas máximo)
Editoriales	-	1.500 palabras	-	15	2
Originales	Estructurado 350 palabras	3.000 palabras	4	30	8
Originales breves	Estructurado 200 palabras	1.500 palabras	2	15	6
Revisión	Estructurado 350 palabras	5.500 palabras	6	100	6
Casos clínicos	-	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	-	600 palabras	1	5	4
Especiales	350 palabras	5.000 palabras	4-5	60	-
Documentos de consenso	350 palabras	-	-	-	-
Protocolo	Estructurado 350 palabras	2.500 palabras	1	20	6

## Normas de presentación

### Aspectos formales del artículo

*Farmacia Hospitalaria* publica artículos en español y en inglés. Cuando el artículo esté en inglés, antes de su envío a la revista debe ser revisado por una persona angloparlante y, en todo caso, ha de incluir tanto un resumen en español como en inglés.

El texto debe presentarse en formato Word con letra de tamaño 12 ppi de cuerpo, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere. Las unidades de medida se expresarán en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separarán de las unidades mediante una coma y los millares se indicarán mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (decimales mediante un punto y millares con una coma).

### Recomendaciones para la publicación

*Farmacia Hospitalaria* se adhiere a los «Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas» elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en su edición más actual, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/>

Para la publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se deberán seguir las directrices promulgadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; texto disponible en: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/guidelines-traducidas-2007.pdf>

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://dare.uvu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Para la redacción de manuscritos sobre ensayos clínicos, indicar que se han seguido todas las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponibles en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

### Guías para la publicación de diseños específicos

*Farmacia Hospitalaria* recomienda seguir estas guías:

- Guía STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observacionales (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>

- CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
- TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <https://www.cdc.gov/trendstatement/>
- STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas, disponible en: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>
- PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y metaanálisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>
- Guía AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research & Evaluation*) para la evaluación de las guías de práctica clínica, disponible en: <http://www.agreestrust.org>
- SAGER (Normas para garantizar la perspectiva de género), disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv33n2/O213-9111-gs-33-02-203.pdf>
- Guía SPIRIT (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*), para la publicación de protocolos, disponible en <https://www.spirit-statement.org/>
- CARE (*CAsE REport*) *guidelines*. Guía para redactar casos clínicos. Disponible en: <https://www.care-statement.org/>
- CARE (*CAsE REport*) *checklist*. Listado para revisión de la redacción de casos clínicos. Disponible en: <https://www.care-statement.org/checklist>
- Recomendaciones del *Committee on Publication Ethics* sobre casos clínicos, disponible en <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.6>

Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria: <https://www.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>

## Procedimiento de envío

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ih/index>, al que también podrá acceder a través de la web de la SEFH Revista Farm Hosp.

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

- **Primer documento**, que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.
- **Segundo documento** con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura).
- **Figuras**.
- **Se admite el envío de material suplementario**.

En el sistema de envío *online* se encontrarán instrucciones más detalladas.

**Proceso de revisión:** Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores o autoras deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, tanto las sugeridas por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

### Primer documento

**Página del título:** Constará de la siguiente información:

- Título del trabajo en español e inglés. Debe proporcionar una descripción detallada del artículo completo y debe incluir información que, junto con el resumen, hará que la recuperación electrónica del artículo sea sensible y específica. Debe incluir palabras clave coincidentes con los términos del Medical Subject Headings (MeSH) seleccionados. Debe ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). No debe contener acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.
- Autoría y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores o autoras con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamento al que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.

Se recomienda definir un «apellido bibliográfico» mediante el uso de un solo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.

Autor o autora para la correspondencia: nombre y dos apellidos, dirección postal, correo electrónico y número de teléfono. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

- Número total de palabras de los resúmenes (español e inglés) y del manuscrito (excluyendo título, resumen, palabras clave, tablas, figuras y bibliografía).

**Carta de presentación:** Dirigida a la dirección de *Farmacia Hospitalaria*, con la firma y DNI de todas las personas que figuren como autoras, en la que se solicite la valoración del trabajo para su publicación en *Farmacia Hospitalaria*.

La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista acerca de su clasificación.
- Una breve explicación de cuál es su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo.
- La declaración explícita de que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial cuando el trabajo haya sido aceptado para su publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto a las personas que figuren como autoras como a la editorial que ha publicado dicho material.
- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para el envío de manuscritos y las responsabilidades éticas y, entre ellas, que todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado no poseer conflicto de intereses.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para la dirección de *Farmacia Hospitalaria*.

**Declaración de autoría:** En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada una de las personas que figuran en la autoría, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que la autoría debe basarse en la contribución sustancial, que debe darse simultáneamente a:

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.
- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.
- La aprobación de la versión final para su publicación.

Deben cumplirse todas estas condiciones, ya que la participación exclusiva en la búsqueda y la obtención de fondos, en la recogida de datos o en el análisis estadístico, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El autor o autora responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla, para no incurrir en fraude científico.

En los **artículos originales de proyectos de investigación multicéntricos o ensayos clínicos**, se podrá considerar un mayor número de autores del establecido en las Normas de publicación si la solicitud es razonablemente justificada y se cumplen los criterios de autoría establecidos por el ICMJE. Los autores deberán enviar una solicitud a la Dirección de la revista argumentando el incremento en el número de autores establecido. El Comité Editorial tomará de forma colegiada una decisión al respecto, comunicándose por escrito a los autores.

Se recomienda a los autores y autoras que revisen cuidadosamente el listado y el orden de la autoría antes de enviar su manuscrito por primera vez. Cualquier incorporación, supresión o reordenación de sus nombres debe hacerse antes de que el manuscrito haya sido aceptado y solamente con la aprobación de la dirección de la revista. Para

solicitar este cambio, el autor o autora de correspondencia enviará a la atención del Editor o Editora: a) el motivo que justifica la petición de modificación de la autoría; y b) la confirmación escrita (ya sea por correo electrónico o por carta) de todos los autores y autoras manifestando su acuerdo con la incorporación, supresión o reordenación. En el caso de la incorporación o supresión de un autor o autora, debe incluirse también la confirmación de la persona afectada.

El comité editorial tomará en consideración la incorporación, supresión o reordenación de la autoría en un manuscrito ya aceptado solamente si concurren circunstancias excepcionales. La publicación del artículo se detendrá mientras el comité editorial evalúa la petición de cambios. Si el manuscrito ya estuviese publicado en versión *online*, cualquier petición de cambio aprobada por el comité editorial daría lugar a una fe de erratas.

**La solicitud de los autores para designar igual contribución o compartir posiciones de autoría**, por ejemplo, dos primeros autores, puede ser considerada si es razonablemente justificada dentro de los criterios de autoría establecidos por el ICMJE. Los autores deberán enviar una solicitud escrita a la atención del Editor/a, quien tomará decisión al respecto, comunicándose por escrito a los autores.

En los documentos de consenso, artículos especiales y protocolos se podrá considerar **la autoría colectiva**. En estos casos, todos los miembros del grupo que figuren en la autoría deben satisfacer totalmente los criterios anteriormente citados. Los miembros del grupo que no satisfagan estos criterios deben ser mencionados, con su autorización, en la sección de agradecimientos o en apéndice (véase agradecimientos).

La dirección de *Farmacia Hospitalaria* solicitará que se describa la participación de cada cual en la autoría y esta información podrá ser publicada.

En el supuesto de que un gran número de autores cumplan los criterios de autoría antes mencionados, puede designarse un nombre grupal de autoría, con o sin los nombres individuales. Cuando se envíe un manuscrito con autoría de grupo, el autor de correspondencia debería especificar el nombre del grupo si existe, e identificar claramente los miembros del grupo que acreditan y tienen responsabilidad en el trabajo como autores. La firma del artículo identifica a quien es directamente responsable del manuscrito, y MEDLINE incluye en la lista como autores los nombres de quienes aparecen como firmantes.

En la primera página del título y en el apartado «Cesión de derechos» constarán todas las personas con autoría. En el momento del envío del trabajo se deberá cumplimentar y firmar el documento proforma, la declaración de que se ha leído y aprobado el manuscrito y de que se cumplen los requisitos para la autoría:

[http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc)

**Financiación:** Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «sin financiación».

**Agradecimientos:** Se expresarán a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a hacer posible el trabajo (contribuciones que no justifican la inclusión como autor). Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

**Conflicto de interés:** Todos los artículos que se envíen a *Farmacia Hospitalaria* deben contener una declaración de los posibles conflictos de interés de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de interés pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Al enviar el manuscrito, se debe indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. La dirección podrá requerir a los autores que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses se deberá hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial y se cumplimentará en el apartado «Financiación y conflicto de intereses» incluido en el documento proforma que los autores o autoras deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>

- Deberá indicarse si el trabajo ha sido previamente presentado a algún congreso o reunión científica. Opcionalmente si ha obtenido algún premio o mención.

## Segundo documento (cuerpo del artículo)

Con el fin de facilitar la valoración anónima de todos los trabajos se recomienda no incluir, ni en esta página ni en el texto, datos que identifiquen la autoría o la procedencia del trabajo.

**Resumen:** En consonancia con las normas de *Farmacia Hospitalaria*, todos los trabajos deben contener un resumen en español y en inglés.

El resumen debe poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él y estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo.

Debido a que los resúmenes son la única parte sustantiva del artículo indexado en muchas bases de datos electrónicas y la única parte disponible en todos los artículos, los autores o autoras deben asegurarse de que reflejen con precisión el contenido del artículo. La información en el resumen y texto debe ser coherente y no diferir.

Debe evitarse el uso de abreviaturas, excepto aquellas ampliamente conocidas. Se recomienda utilizar frases cortas y evitar las frases subordinadas. Redactar en pasado, exceptuando las conclusiones.

El resumen debe proporcionar el contexto o los antecedentes para el estudio y debe indicar el propósito del mismo, los procedimientos básicos (selección de las personas participantes, diseño del estudio, mediciones, métodos analíticos), los hallazgos principales (en función del tamaño del efecto específico y su importancia estadística y clínica, si es posible) y las principales conclusiones. Debe enfatizar aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones, tener en cuenta limitaciones importantes y no sobreinterpretar los hallazgos.

Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados y conclusiones.

**Palabras clave:** Debajo del resumen se incluirán de cinco a ocho palabras clave, en español y en inglés, que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. La única excepción serán las editoriales y cartas al director, que pueden o no llevarlas, pero si las tienen deberán ser en español e inglés.

- Las palabras clave deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings (MeSH)* propuestos por la U.S. National Library of Medicine, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>

**Aportación a la literatura científica:** En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los lectores una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.

Es recomendable incluir la siguiente información:

Describir en un párrafo de 100 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.

Añadir un segundo párrafo (100 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas sanitarias o la farmacia hospitalaria en general.

**Introducción:** Será lo más breve y concreta posible y ha de redactarse con la intención de ubicar a quien lea en el estado actual del tema estudiado, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo o su justificación.

**Métodos:** Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, intervenciones realizadas, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.

- Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes y las pacientes que finalizaron el estudio.

En el caso de las revisiones, es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Si el estudio involucra a seres humanos, tiene que mencionarse que ha sido autorizado por un Comité Ético de Investigación Clínica. Esta autorización es condición imprescindible para la aceptación del manuscrito al proceso editorial.

En los proyectos de investigación, los autores deberán incluir en el manuscrito: identificación del Comité de Ética de la Investigación (CEI)/Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), el número de registro del protocolo del estudio y fecha del dictamen del CEI/(CEI).

**Resultados:** Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Se presentarán de forma descriptiva, concisa y clara, sin realizar interpretaciones de los mismos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Deberán incluirse los indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de *p*). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

**Discusión:** Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Deben desarrollarse los siguientes aspectos:

- Los hallazgos más relevantes.
- La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
- El significado y la aplicación práctica de los resultados.
- La opinión sobre el tema de quienes hayan redactado el trabajo.
- Las limitaciones o problemas metodológicos que pudieran existir y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.
- Las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.
- Si se finaliza este apartado con alguna/s conclusiones, éstas deben derivarse exclusivamente del estudio.

En los originales breves y casos clínicos la discusión debe ser corta y limitada a aspectos destacables del trabajo y no una revisión de la literatura.

Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

**Tablas:** Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
- Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
- Una sola tabla por página.
- Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página de *Farmacia Hospitalaria*. En el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.
- Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

**Figuras:** Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Es preferible presentarlas en dos dimensiones, con el fondo en blanco y con diferentes tonalidades de grises o tramas para distinguir entre los grupos, ya que se publicarán siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de personas, estarán realizadas de forma que éstas no sean identificables.



Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos independiente de las tablas.

**Bibliografía:** La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto, tablas o figuras, con la correspondiente numeración correlativa en caracteres arábigos. En los casos en que la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo. En el texto, los números irán en formato superíndice. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie o notas finales. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica. Aunque en las bases de datos no aparezcan tildes, las citas de revistas en castellano sí las llevarán.

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito. La mayoría de la bibliografía debería tener una antigüedad menor a 10 años, y al menos un 30% menor a 5 años. En cualquier caso deben ser consideradas relevantes en el tema abordado.

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónico debe indicarse la fecha de esa publicación.

El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Incluir el DOI siempre que se disponga de él.

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la U.S. National Library of Medicine, página web de consulta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>; cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se citará el nombre completo de la revista, sin abreviar.

A continuación pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado.

#### Ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado:

##### 1. Artículo original o revisión:

Autores/as. Título. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen (número): página inicial-página final [sin repetir las decenas, centenas, etc.].

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp*. 2014;38(5):398-404. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmati E, Vázquez A, et al.; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp*. 2014;38(5):389-97. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

##### 2. Artículo original o revisión en suplemento:

- Monje-Agudo P, Borrego-Izquierdo Y, Robustillo-Cortés MA, Jiménez-Galán R, Calvo-Cidoncha E, Morillo-Verdugo R. Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria: Proyecto EVASAF. *Farm Hosp*. 2013;37(Supl 1):S1-7.

##### 3. Artículos pendientes de publicación:

- Olivera-Fernández R, Fernández-Ribeiro F, Piñeiro-Corralles G, Crespo-Díaz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp* (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).

##### 4. Libros y monografías:

- Autores/as. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
  - Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

##### 5. Capítulo de libro:

Autores/as. Título del capítulo. En: Director/a o Coordinador/a del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones

farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

##### 6. Informe científico o técnico:

Autores/as. Título del informe. Lugar de publicación: organismo, agencia editora o patrocinadora; año.

- Codex Alimentarius Commission, joint FAO/WHO food standards programme, twenty-seventh session. Report of the tenth session of the codex committee on meat hygiene. Geneva, Switzerland: Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO); 2004. ALINORM 04/27/16.

##### 7. Tesis doctoral:

Autor/a. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Provenza Bernal N. Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral. Barcelona: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Barcelona; 2014.

##### 8. Documentos legales:

Título del documento legal. Nombre de la publicación, número (fecha de publicación).

- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales. *Boletín Oficial del Estado*, nº 65 [16 de marzo de 2001].

##### 9. Material electrónico:

- Artículo original o revisión de revista digital:

Autores/as. Título. Abreviatura internacional de la revista [revista en Internet]. Año [fecha de consulta]; volumen (número): página inicial-página final [sin repetir las decenas, centenas, etc.]\*. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

\*En caso de no tener paginado se indica el número aproximado de pantallas:

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [consultado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: [http://www.sefh.es/fh/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf)
- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [consultado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: [http://www.sefh.es/fh/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf)
- Monografía en Internet:

Autores/as. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Delgado O, Genua MI, Ibarra O, Morillo R, coordinadores. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [consultado 6/11/2014]. Disponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF\\_INFORME\\_PACIENTE\\_GESTION\\_SANITARIA.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf)

- Página web:

Autores/as. Título de la página [página web]. Lugar de publicación: Editor/a; Fecha de creación [fecha de actualización; fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Health & Human Services. NIH US National Library of Medicine [página web]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 10/10/1993 [20/10/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/>

- Base de datos en Internet:

Institución-autor/a. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [fecha de actualización; fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- U.S. National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [base de datos en Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Institutes of Health; 01/09/1999 [08/09/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>

## Obligaciones de los autores o autoras

### Responsabilidades éticas

Las personas firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/> y en *Farmacia Hospitalaria*). Deberán cumplimentar el apartado «Responsabilidades éticas» incluido en el documento proforma que los autores o autoras deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. Además, cumplimentarán el acuerdo de publicación y cesión de derechos disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual ([http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc)).

Los estudios enviados, incluso los estudios observacionales de mínima intervención tanto prospectivos como retrospectivos, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités éticos de investigación clínica y confirmar que se adhieren a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>).

La persona que ostenta la autoría es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los y las pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario, y que el estudio ha sido aprobado por el CEIC. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de métodos.

La publicación de casos clínicos y series de casos precisa la obtención del consentimiento informado del paciente por escrito previo al envío del manuscrito a la revista, con el objetivo de proteger la intimidad y promover la autonomía de los pacientes.

El autor debe declarar en el manuscrito que cuenta con el consentimiento informado del paciente por escrito. No enviará ninguna copia de éste a la revista.

La hoja de información al paciente para obtener su consentimiento informado debe redactarse de acuerdo con las recomendaciones del Committee on Publication Ethics (COPE) para la obtención del consentimiento informado del paciente previo a la publicación de casos clínicos y series de casos: <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.6>

Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que éstas han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFVH). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

### Obtención de permisos

Los autores o autoras son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto a quien detente la autoría como a la editorial que ha publicado dicho material. También puede que sea necesario pedir permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.

### Protección de datos

Los datos de carácter personal que se solicitan se tratarán en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo se autoriza expresamente que los datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista *Farmacia Hospitalaria* y en los resúmenes anuales publicados por la SEFH en su página web <http://www.sefh.es> con la finalidad de que se conozca la autoría del artículo y de que los lectores se puedan comunicar.



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## Sumario

Volumen 45. Suplemento 1.  
Diciembre 2021

### Farmacoterapia personalizada en la práctica clínica

#### Editoriales

- 1 Del *real world data* a la farmacoterapia personalizada.  
¿Por dónde vamos?  
*Eduardo López-Briz, Juan Pablo Ordovás-Baines*
- 3 Farmacoterapia personalizada:  
Un nuevo reto para los servicios de farmacia  
*Teresa Bermejo-Vicedo, María Queralt Gorgas*

#### Originales

- 5 Frecuencia y relevancia clínica de las variantes  
del gen *DPYD* en pacientes con tumores digestivos  
*Pau Riera, Mireia Riba, Sara Bernal, Anna C. Virgili, David Pérez,  
M. Estela Moreno*
- 11 Resultados de implementación de una plataforma  
farmacogenómica basada en tecnologías NGS.  
Combinación de abordajes asistencial y de investigación  
*Luis Ramudo-Cela, Fernando Busto-Fernández, María Outeda-Macías,  
Silvia Antolín, Lourdes Calvo-Martínez, Isabel Martín-Herranz*
- 38 Relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab  
en fase de inducción y respuesta temprana y mantenida en  
el primer año de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa  
*José Germán Sánchez-Hernández, Noemí Rebollo, Fernando Muñoz,  
Nuria Padullés-Zamora, Marta Miarons, Nerea Martín Gutiérrez,  
Marcos Martín Gil, María José Otero*

#### Revisiones

- 45 Farmacoterapia personalizada en oncología:  
Aplicación de criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos  
*Begoña Porta-Oltra, Matilde Merino-Sanjuán*
- 56 Monitorización farmacocinética proactiva y análisis  
farmacogenético en la enfermedad inflamatoria intestinal:  
Revisión sistemática  
*Octavio Ballesta-López, María Centelles-Oria, María Remedios Marqués-Miñana,  
Juan Eduardo Megías-Vericat, José Luis Poveda-Andrés*
- 64 Terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos  
y en edad avanzada  
*Santiago Grau, Marta de Antonio-Cuscó, Sara Ortonobes-Roig, Ibai Los-Arcos,  
María Jesús Jiménez, Dolors Soy*



## Sumario *(cont.)*

Volumen 45. Suplemento 1.  
Diciembre 2021

- 77 Modelos farmacocinéticos poblacionales de sirólimus en pacientes trasplantados renales: Revisión sistemática  
*María Remedios Candela-Boix, Amelia Ramón-López, Ricardo Nalda-Molina, Marcos Díaz-González, Silvia Márquez-Megías, Patricio Más-Serrano*
- 84 Farmacocinética y farmacogenética en la optimización de los tratamientos en psiquiatría: Revisión sistemática  
*Azucena Aldaz, María Dolores Bellés, Raquel Del Río, Javier Milara, Amaya Rojo*
- 94 Monitorización de factores de la coagulación en cirugía. Revisión sistemática  
*Juan Eduardo Megías-Vericat, Santiago Bonanad-Boix, María Remedios Marqués-Miñana, José Luis Poveda-Andrés*

### Artículo especial

- 102 Mapa de unidades de farmacocinética y farmacogenética clínica en España  
*Enrique Tévar-Alfonso, M.ª Dolores Belles-Medall, M.ª Dolores Aumente-Rubio, Sara Blanco-Dorado, Josep Edo-Peñarrocha*

### Protocolo

- 109 Software de contenido farmacocinético para la monitorización terapéutica de fármacos: Protocolo de revisión exploratoria  
*Paula del Valle-Moreno, Pablo Ciudad-Gutiérrez, Laura Herrera-Hidalgo, Ana Belén Guisado-Gil, María Victoria Gil-Navarro*



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## Contents

Volume 45. Supplement 1.  
December 2021

### Personalized Pharmacotherapy in Clinical Practice

#### Editorials

- 1 From real world data to personalized pharmacotherapy.  
Where do we stand?  
*Eduardo López-Briz, Juan Pablo Ordovás-Baines*
- 3 Personalized drug therapy:  
A new challenge for hospital pharmacy departments  
*Teresa Bermejo-Vicedo, María Querali Gorgas*

#### Originals

- 5 Frequency and clinical relevance of *DPYD* genetic variants  
in gastrointestinal cancer patients  
*Pau Riera, Mireia Riba, Sara Bernal, Anna C. Virgili, David Páez,  
M. Estela Moreno*
- 11 Results of the implementation of a pharmacogenomics platform  
based on NGS technologies. Combining clinical and research  
approaches  
*Luis Ramudo-Cela, Fernando Busto-Fernández, María Outeda-Macías,  
Silvia Antolín, Lourdes Calvo-Martínez, Isabel Martín-Herranz*
- 38 Relationship between vedolizumab serum concentrations in  
the induction phase and early and sustained response in the  
first year of treatment in patients with ulcerative colitis  
*José Germán Sánchez-Hernández, Noemí Rebollo, Fernando Muñoz,  
Nuria Padullés-Zamora, Marta Miarons, Nerea Martín Gutiérrez,  
Marcos Martín Gil, María José Otero*

#### Reviews

- 45 Personalized pharmacotherapy in oncology:  
Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic criteria  
*Begoña Porta-Oltra, Matilde Merino-Sanjuán*
- 56 Proactive therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic  
analysis in inflammatory bowel disease: A systematic review  
*Octavio Ballesta-López, María Centelles-Oria, María Remedios Marqués-Miñana,  
Juan Eduardo Megías-Vericat, José Luis Poveda-Andrés*
- 64 Personalized antimicrobial therapy in critical  
and elderly patients  
*Santiago Grau, Marta de Antonio-Cuscó, Sara Ortonobes-Roig, Ibai Los-Arcos,  
María Jesús Jiménez, Dolors Soy*



## Contents (cont.)

Volume 45. Supplement 1.  
December 2021

### 77 Population pharmacokinetics models of sirolimus in renal transplant patients: A systematic review

*María Remedios Candela-Boix, Amelia Ramón-López, Ricardo Nalda-Molina, Marcos Díaz-González, Silvia Márquez-Megías, Patricio Más-Serrano*

### 84 Using pharmacokinetics and pharmacogenetics to optimize psychiatric treatments: A systematic review

*Azucena Aldaz, María Dolores Bellés, Raquel Del Río, Javier Milara, Amaya Rojo*

### 94 Monitoring coagulation factors during surgery. A systematic review

*Juan Eduardo Megías-Vericat, Santiago Bonanad-Boix, María Remedios Marqués-Miñana, José Luis Poveda-Andrés*

## Special article

### 102 Mapping the clinical pharmacokinetics and pharmacogenetic units operating in Spanish hospitals

*Enrique Tévar-Alfonso, M.ª Dolores Belles-Medall, M.ª Dolores Aumente-Rubio, Sara Blanco-Dorado, Josep Edo-Peñarrocha*

## Protocol

### 109 Pharmacokinetic software for therapeutic drug monitoring: A scoping review protocol

*Paula del Valle-Moreno, Pablo Ciudad-Gutiérrez, Laura Herrera-Hidalgo, Ana Belén Guisado-Gil, María Victoria Gil-Navarro*



## EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

**Del real world data a la farmacoterapia personalizada. ¿Por dónde vamos?****From real world data to personalized pharmacotherapy. Where do we stand?**Eduardo López-Briz<sup>1,3</sup>, Juan Pablo Ordovás-Baines<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. España.<sup>3</sup>Comité Editorial. Revista *Farmacia Hospitalaria*.**Autor para correspondencia**Eduardo López Briz  
Servicio de Farmacia, Área del Medicamento.  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe.  
Av. Fernando Abril Martorell, 106.  
46026 Valencia. España.Correo electrónico:  
eduardo.lopezbriz@gmail.comRecibido el 26 de octubre de 2021;  
aceptado el 3 de noviembre de 2021.

DOI: 10.7399/fh.13048

**Cómo citar este trabajo**López-Briz E, Ordovás-Baines JP. Del real world data a la farmacoterapia personalizada. ¿Por dónde vamos? *Farm Hosp.* 2021;45(Supl 1):S1-2

El camino lógico que desde hace siglos sigue la evolución de la farmacoterapia es el que va desde la obtención de evidencias científicas en poblaciones delimitadas, hasta la traslación de las mismas, mediante criterios objetivos medibles, a cada paciente concreto. Tradicionalmente, estas evidencias científicas —base de la práctica clínica— se han obtenido, y se siguen obteniendo, de los ensayos clínicos terapéuticos controlados. Este axioma del siglo XX generó el movimiento de la conocida *evidence based medicine*<sup>1</sup>.

En este editorial reflexionaremos sobre dos hitos que están revolucionando la farmacoterapia del presente siglo: la utilización de datos de la vida real (RWD, por sus siglas en inglés) para la obtención de nuevas evidencias terapéuticas, y la disponibilidad de biomarcadores en los pacientes, que permiten avanzar una esperanzadora “medicina de precisión”. Ambos están ligados íntimamente a la innovación tecnológica, y exigen un urgente replanteamiento de la formación académica y clínica necesaria para que los profesionales sanitarios puedan mantenerse al día y ser capaces de comprender, interpretar y utilizar estos nuevos conocimientos en beneficio de los pacientes y de la sociedad.

Desde un punto de vista pragmático y amplio, cabría hablar de RWD cuando nos referimos a datos que provienen de estudios no experimentales, es decir, no controlados y en los que no ha mediado intervención por parte del investigador<sup>2</sup>. Ello puede incluir datos provenientes de un amplio abanico de fuentes que van desde las historias clínicas electrónicas a los registros de enfermedades o incluso de algunas tan poco habituales como las reclamaciones de los pacientes<sup>3</sup>. Por su parte, la *real world evidence* (RWE) cabe entenderla como aquella evidencia clínica que proviene del análisis de RWD<sup>3</sup>.

El conocimiento adquirido con los ensayos clínicos (EC) tradicionales se resiente de sus conocidas limitaciones, fundamentalmente (pero no sólo) referidas a la aplicabilidad de los hallazgos en ámbitos más amplios de población. Hace ya más de 15 años, en un editorial de nuestra revista se hablaba de forma realmente pionera de la necesidad de transferir los resultados de la investigación a la práctica real mediante la realización de EC pragmáticos y de estudios observacionales<sup>4</sup>. Para evitar sesgos y conclusiones incorrectas<sup>5</sup> es necesario tener en cuenta dos dimensiones clave en la RWE: en primer lugar, el medio donde se ha generado la evidencia, y en segundo, la metodología empleada. Existen varias herramientas que utilizan las agencias de evaluación de medicamentos para el análisis crítico

de los informes de RWE, que exploran diversos aspectos metodológicos clave y que son idénticas a las utilizadas en la lectura crítica de estudios observacionales (por ejemplo, la conocida escala Newcastle-Ottawa)<sup>6</sup>. Lamentablemente, en general estas herramientas no son muy conocidas y utilizadas por los profesionales de la salud.

De lo dicho hasta el momento cabría extraer la apresurada (aunque lógica) conclusión de que los estudios de RWD/RWE tienen más que ver con la investigación postcomercialización que con la documentación encaminada a conseguir la aprobación de medicamentos por parte de las agencias reguladoras, en los que el estándar que hemos aceptado tradicional y acertadamente es el EC aleatorizado y controlado en fase III. Craso error. Entre 2017 y 2019, cinco medicamentos oncohematológicos (avelumab, pembrolizumab, palbociclib, lutecio 177 dotatato y blinatumomab) fueron aprobados por la Food and Drug Administration en distintas indicaciones con estudios retrospectivos de un solo brazo y, evidentemente, sin comparador a pesar de las limitaciones señaladas por los revisores de este organismo (muestra pequeña, sesgo de selección, sesgo de confusión, etc.)<sup>7</sup>. A la lista cabría añadir dos más de constatado impacto clínico, económico, organizativo y mediático, como son los medicamentos basados en células CART, el axicabtagen ciloleucel y el tisagenlecleucel.

No hay que perder de vista que RWD y RWE constituyen, en el mejor de los casos, estudios de cohortes de tamaño de muestra elevado, con los sesgos metodológicos que ello puede acarrear. Un estudio reciente<sup>8</sup> sobre 293 estudios de RWD llevados a cabo con fármacos antineoplásicos mostró que el 78% de ellos eran de baja calidad según la escala Newcastle-Ottawa. La RWE no puede ser utilizada en ningún caso como una coartada para cuestionar (ni para sustituir) los hallazgos de los EC



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

controlados y adecuadamente diseñados, que siguen siendo el patrón de oro de la investigación biomédica con medicamentos.

El segundo hito de la nueva farmacoterapia lo constituye el tipo de datos utilizados para generar evidencias científicas, y a los que cada vez más los facultativos asistenciales tienen acceso en los laboratorios clínicos. Si bien las formas de obtener los datos poblacionales se han diversificado, con la irrupción de estudios RWD, el tipo de datos utilizados para obtener evidencias y trasladarlas a la toma de decisiones clínicas en los pacientes se ha modificado más si cabe.

Debemos recordar aquí que la "personalización farmacoterapéutica" no es algo ajeno a la farmacia hospitalaria como profesión sanitaria asistencial. Sin duda, la metodología y las herramientas disponibles y utilizadas a lo largo de los últimos decenios para esta necesaria personalización han ido cambiando. Inicialmente, se limitaban al importante ajuste de dosis de los medicamentos en función de las características antropométricas y clínicas de cada paciente: ajuste por peso, edad, sexo, comorbilidades, etc., a efectos de mejorar la eficacia y reducir la toxicidad farmacológica. Posteriormente se dispuso de técnicas analíticas para la determinación de las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos, lo que junto con adecuados modelos fármaco-estadísticos generó el nacimiento de la farmacocinética clínica.

Pero actualmente hemos dado un paso más, pasando de esta farmacoterapia personalizada al término de "medicina de precisión" (MP), que apareció por primera vez en 2011 en un informe de la US National Academy of Sciences, y que propuso las bases para una nueva taxonomía de las enfermedades basada en la biología molecular. De acuerdo con este informe, la MP se definía como una aproximación emergente al tratamiento y prevención de las enfermedades que toma en consideración la variabilidad genética de los individuos, el entorno y el modo de vida de cada persona<sup>9</sup>. Nótese que el determinismo genético, que viene dado por el genoma, representa únicamente una parte de la aproximación a la MP, apuntando al bajo poder predictivo de los genes en exclusiva<sup>9</sup>. De hecho, algunos autores sostienen que el conocimiento de los biomarcadores no se focaliza sobre las causas de la enfermedad, sino que usa métodos estadísticos para calcular susceptibilidades, es decir, asociaciones estadísticas entre un indicador biológico y un resultado en salud<sup>10</sup>, lo que puede traer como consecuencia la aparición de "enfermos presintomáticos" o personas tratadas por su posible susceptibilidad a padecer cierta enfermedad, y sembrando en la población la creencia de que la vida es un proceso de espera hasta que una enfermedad se manifiesta<sup>11</sup>.

La oncología es el campo donde la MP ha incorporado, con mayor entusiasmo, las nuevas tecnologías genómicas en la identificación de los perfiles moleculares y biomarcadores de ciertos tumores y el uso correspondiente de medicamentos dirigidos, con especial énfasis en la inmunoterapia oncológica. Los pasos necesarios para la validación adecuada de estos biomarcadores (objetivo claro, fuente de datos apropiada, estadística correcta, validación separada de resultados)<sup>12</sup> no siempre se cumplen con el rigor necesario, lo que lleva a sobreestimar su valor real<sup>13</sup>. La farmacoterapia oncológica no ha crecido en eficacia de forma paralela a la evolución de las técnicas de determinación de biomarcadores, probablemente por la heterogeneidad genética de los tumores, que produce una selección de clones sin el marcador y que son resistentes a la terapia dirigida<sup>9</sup>. De acuerdo con las evidencias disponibles actualmente, la MP puede suponer ganancias clínicas en ciertos nichos o casos individuales, que se estiman tan sólo en un 2-6% de los pacientes<sup>14</sup>, pero que necesitan ser refrendadas por EC adecuadamente diseñados en los subgrupos específicos.

Una de las grandes promesas de la MP residía en la posibilidad de reducir los costes de la atención a la salud basándose en la aplicación del fármaco únicamente en aquellos pacientes en los que fuera a ser efectivo y seguro. Lejos de materializarse esta promesa, los altos costes de las terapias dirigidas han producido desigualdades en el acceso a los tratamientos y amenazas para la sostenibilidad de los sistemas de salud<sup>9</sup>. Aunque hay numerosos grupos trabajando en mejorar la eficiencia de la aproximación vía MP a los procesos principalmente oncológicos, los evidentes incrementos en los costes de los tratamientos (que reflejan la aceptabilidad del mercado más que el beneficio clínico realmente obtenido) no se han visto en general correspondidos por un incremento paralelo en los resultados en salud<sup>15</sup>.

Se están planteando, como hemos esbozado, interesantes desafíos para los profesionales de la salud en los ámbitos de la evaluación e interpretación de los resultados clínicos relacionados con los medicamentos, y las respuestas deben venir de la colaboración pluridisciplinar y de la formación en las nuevas herramientas, conocimientos y evidencias. En este monográfico de la revista *Farmacia Hospitalaria* hemos recopilado una interesante serie de artículos y revisiones relacionados con la personalización de la farmacoterapia que debe animar a los profesionales a profundizar en estos campos. Sirva de homenaje, finalmente, a la multitud de especialistas en farmacia hospitalaria que, todos los días, trabajamos en este sufrido ámbito clínico.

## Bibliografía

- Sackett D. How to read clinical journals: I. Why to read them and how to start reading them critically. *Can Med Assoc J.* 1981;124:555-8.
- Makady A, De Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W; on behalf of GetReal Work Package 1. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health.* 2017;20(7):858-65. DOI: 10.1016/j.jval.2017.03.008
- Food and Drug Administration. Real-World Evidence [página web] [consultado 07/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
- Meneu R, Márquez-Calderón S. La incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de los fármacos. Relevancia de los estudios de utilización de medicamentos. *Farm Hosp.* 2005;29(4):221-4. DOI: 10.1016/S1130-6343(05)73668-0
- Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence. What is it and what can it tell us? *New Engl J Med.* 2016;375:2293-7. DOI: 10.1056/NEJMs1609216
- Quigley JM, Thompson JC, Halfpenny NJ, Scott DA. Critical Appraisal of Real World Evidence. A Review of Recommended and Commonly Used Tools. *Value Health.* 2015;18(7):A684. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2525>
- Feinberg BA, Gajra A, Zettler ME, Phillips TD, Phillips EG, Kish JK. Use of Real-World Evidence to Support FDA Approval of Oncology Drugs. *Value Health.* 2020;23(10):1358-65. DOI: 10.1016/j.jval.2020.06.006
- Boyle JM, Hegarty G, Frampton C, Harvey-Jones E, Dodkins J, Beyer K, et al. Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study. *Eur J Cancer.* 2021;155:136-44. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.001
- Bernstein Iriart JA. Precision medicine/personalized medicine: a critical analysis of movements in the transformation of biomedicine in the early 21st century. *Cad Saude Publica.* 2019;35(3):e00153118. DOI: 10.1590/0102-311X00153118
- Metzler I. Biomarkers and their consequences for the biomedical profession: a social science perspective. *Per Med.* 2010;7(4):407-20. DOI: 10.2217/pme.10.41
- Duffy DJ. Problems, challenges and promises: perspectives on precision medicine. *Brief Bioinform.* 2016;17(3):494-504. DOI: 10.1093/bib/bbv060
- Turakhia MP, Sabatine MS. How We Evaluate Biomarker Studies. *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):524. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0291
- Ioannidis JPA, Panagiotou OA. Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. *JAMA.* 2011;305(21):2200-10. DOI: 10.1001/jama.2011.713
- Prasad V. Perspective: The precision-oncology illusion. *Nature.* 2016;537(7619):S63. DOI: 10.1038/537S63a
- Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ.* 2017;359:j4530. DOI: 10.1136/bmj.j4530





## EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

## From real world data to personalized pharmacotherapy. Where do we stand?

### Del *real world data* a la farmacoterapia personalizada. ¿Por dónde vamos?

Eduardo López-Briz<sup>1,3</sup>, Juan Pablo Ordovás-Baines<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Pharmacy Department, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain. <sup>2</sup>Pharmacy Department, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Spain.<sup>3</sup>Farmacia Hospitalaria Editorial Board.

## Author of correspondence

Eduardo López Briz  
Servicio de Farmacia, Área del Medicamento,  
Hospital Universitari i Politècnico La Fe.  
Av. Fernando Abril Martorell, 106.  
46026 Valencia. Spain.

Email:  
eduardo.lopezbriz@gmail.com

Received 26 October 2021;  
Accepted 3 November 2021.  
DOI: 10.7399/fh.13048

## How to cite this paper

⋮ López-Briz E, Ordovás-Baines JP. From real world data to personalized pharmacotherapy. Where do we stand? Farm Hosp. 2021;45(Suppl 1):S1-2

The logical path followed by pharmacotherapy since time immemorial has taken it from the gathering of scientific knowledge in selected populations to its translation to specific patients using objective and measurable criteria. This scientific evidence, which lies at the base of clinical practice has traditionally been obtained from controlled clinical trials. This axiom, whose foundations were laid in the 20th century, generated the movement known as evidence-based medicine<sup>1</sup>.

This editorial is a reflection on two advances that are revolutionizing pharmacotherapy in the 21st century: the use of real-world data (RWD) to obtain new therapeutic evidence, and the availability of biomarkers, which are key milestones on the path towards the promise of precision medicine. Both breakthroughs are intimately connected to technological innovation and require an urgent reform of academic and clinical training so that healthcare providers can keep abreast of the latest developments and be able to understand, interpret and use the new knowledge for the benefit of patients and society at large.

From a broad pragmatic standpoint, the term RWD should be applied when making reference to data obtained from non-experimental, i.e., non-controlled, studies, with no intervention of the investigator<sup>2</sup>. This may include data from a wide range of sources, among them electronic medical records, disease registers or less common sources such as patient complaints<sup>3</sup>. Real word evidence (RWE) for its part must be understood as a kind of clinical evidence based on the analysis of RWVD<sup>3</sup>.

The body of knowledge obtained from traditional clinical trials suffers from certain well-known limitations, mainly though not exclusively associated with the applicability of their findings to the population at large. Over 15 years ago, a pioneering editorial of our journal discussed the need to transfer the results of research to clinical practice through the performance of pragmatic clinical trials and observational studies<sup>4</sup>. To avoid biases and incorrect conclusions<sup>5</sup>, two key dimensions of RWE must be taken into consideration: firstly, the environment where the evidence is obtained and secondly the methodology used for its generation. Medicines regulatory agencies avail themselves of several tools to perform a critical analysis of RWE-based reports. Such tools, which explore different key methodological areas, are identical to those used for the critical interpretation of observational studies (e.g., the well-known Newcastle-Ottawa scale)<sup>6</sup>. Unfortunately these tools are generally little known and scarcely used by healthcare providers.

From the foregoing one could perhaps draw the hasty (yet logical) conclusion that RWD/RWE studies are more related to post-marketing research than to the documentation required to obtain the authorities' approval for the new drugs, where the traditionally (and justifiably) agreed standard is the phase III randomized controlled trial. This would however be a serious mistake. Between 2017 and 2019, five hemato-oncologic drugs (avelumab, pembrolizumab, palbociclib, lutetium 177 dotatate and blinatumomab) received FDA approval for different indications based on retrospective studies containing one single arm (i.e., with no comparator), despite the limitations flagged by FDA reviewers (small sample size, selection bias, confounding bias, etc.)<sup>7</sup>. The list could be completed by adding two more CART cell drugs that have had a significant clinical, economic, organizational and media impact: axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel.

It should not be forgotten that RWD and RWE are used as a basis for large sample size cohort studies, with the methodological biases that such studies may entail. In a recent review<sup>8</sup> of 293 RWVD studies on anti-neoplastic drugs, 78% of the studies analyzed were shown to be of low quality according to the Newcastle-Ottawa scale. RWE can under no circumstances be used as an alibi to question (or to replace) the findings of well-designed controlled clinical trials, which remain the gold standard in biomedical research.

The second milestone of the new pharmacotherapy is the type of data used to generate scientific evidence, data that are increasingly available to healthcare professionals from clinical laboratories. Although the ways in which population-based data are obtained are now extremely varied, the type of data used to obtain evidence and translate it to the patient's bedside has experienced an even greater change as a result of the advent of RWVD-based studies.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

It should be remembered that “pharmacotherapeutic personalization” is not alien to hospital pharmacy as a healthcare profession. Undoubtedly, the methodology and the tools used over the last few decades to make personalization possible have changed. Initially, they consisted merely in adjusting the dosage of the drugs administered to the patients’ anthropometric and clinical characteristics (weight, age, sex, comorbidities, etc.) in order to improve efficacy and reduce toxicity. Later on, analytical techniques were developed to determine the concentration of drugs in biological fluids which, together with the use of appropriate pharmaco-statistical models, heralded the advent of clinical pharmacokinetics.

Nowadays, the profession has taken a step further, moving from personalized pharmacotherapy to precision medicine (PM), a concept that was used for the first time in 2011 in a report by the US National Academy of Sciences, which laid the foundations for a new taxonomy of diseases based on molecular biology. The report defined PM as an emerging approach to the treatment and prevention of diseases, which takes into consideration inter-individual genetic variability, the environment and each person’s lifestyle<sup>9</sup>. It should be noted that the genetic determinism associated with the genome represents only one part of the approach to PM, suggesting the low predictive power that genes have by themselves<sup>9</sup>. In fact, some authors believe that biomarkers do not automatically allow a determination of the causes of a disease; instead, statistical methods are used to find out susceptibilities, i.e. statistical associations are established between a biological indicator and a health outcome<sup>10</sup>, which could result in the appearance of “pre-symptomatic patients” or persons treated for their proneness to develop a certain disease, giving rise to the belief that life is an ominous wait until disease rears its ugly head<sup>11</sup>.

Oncology is the area where PM has most enthusiastically incorporated new genomic technologies for identification of the molecular profiles and the biomarkers of certain tumors, and the corresponding use of targeted medicines, dedicated particularly to immune-oncology therapy. The steps needed

to appropriately validate these biomarkers (clear aim, appropriate data source, correct statistical calculations, independent validation of results)<sup>2</sup> are not always taken with the rigor required, which often leads to an over-estimation of their real value<sup>13</sup>. The efficacy of oncologic pharmacotherapy has not increased apace with the evolution of biomarker determination techniques, probably because of the genetic heterogeneity of tumors, which gives rise to a selection of unmarked clones resistant to targeted therapy<sup>9</sup>. According to the currently available evidence, PM approaches may entail clinical gains in certain niche areas or individual cases (accounting for only 2-6% of patients)<sup>14</sup> and their effectiveness remains to be demonstrated by well-designed clinical trials on specific subgroups.

One of the most exciting promises of PM is the possibility to reduce healthcare costs by administering a drug only to those patients where it has been shown to be safe and effective. However, this promise has not materialized. Far from that, the high cost of targeted therapies has created inequalities in the access to treatments and become a threat to the sustainability of health systems<sup>9</sup>. Although numerous groups are working on improving the efficacy of PM as applied to oncological processes, the significant increases in the cost of treatments (which are a reflection of their market acceptability rather than of the actual clinical benefit they provide) has seldom been accompanied by improved health outcomes<sup>15</sup>.

As mentioned above, healthcare providers are currently facing interesting challenges in the realms of evaluation and interpretation of drug-related clinical outcomes. The response to such challenges should be based on multidisciplinary collaboration and training in the development of new tools, new knowledge and new evidence. This special issue of *Farmacia Hospitalaria* includes a compilation of an interesting series of articles and reviews related with the personalization of drug therapy intended to encourage hospital pharmacists to further their knowledge in this area. This special issue was put together as a tribute to the myriad specialist hospital pharmacists who give their all to serve their patients in this complex clinical field.

## Bibliography

- Sackett D. How to read clinical journals: I. Why to read them and how to start reading them critically. *Can Med Assoc J.* 1981;124:555-8.
- Makady A, De Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W; on behalf of GetReal Work Package 1. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health.* 2017;20(7):858-65. DOI: 10.1016/j.jval.2017.03.008
- Food and Drug Administration. Real-World Evidence [webpage] [accessed 07/2021]. Available at: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
- Meneu R, Márquez-Calderón S. La incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de los fármacos. Relevancia de los estudios de utilización de medicamentos. *Farm Hosp.* 2005;29(4):221-4. DOI: 10.1016/S1130-6343(05)73668-0
- Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence. What is it and what can it tell us? *New Engl J Med.* 2016;375:2293-7. DOI: 10.1056/NEJMsb1609216
- Quigley JM, Thompson JC, Halfpenny NJ, Scott DA. Critical Appraisal of Real World Evidence. A Review of Recommended and Commonly Used Tools. *Value Health.* 2015;18(7):A684. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2525>
- Feinberg BA, Gajra A, Zettler ME, Phillips TD, Phillips EG, Kish JK. Use of Real-World Evidence to Support FDA Approval of Oncology Drugs. *Value Health.* 2020;23(10):1358-65. DOI: 10.1016/j.jval.2020.06.006
- Boyle JM, Hegarty G, Frampton C, Harvey-Jones E, Dodkins J, Beyer K, et al. Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study. *Eur J Cancer.* 2021;155:136-44. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.001
- Bernstein Iriart JA. Precision medicine/personalized medicine: a critical analysis of movements in the transformation of biomedicine in the early 21st century. *Cad Saude Publica.* 2019;35(3):e00153118. DOI: 10.1590/0102-311X00153118
- Metzler I. Biomarkers and their consequences for the biomedical profession: a social science perspective. *Per Med.* 2010;7(4):407-20. DOI: 10.2217/pme.10.41
- Duffy DJ. Problems, challenges and promises: perspectives on precision medicine. *Brief Bioinform.* 2016;17(3):494-504. DOI: 10.1093/bib/bbv060
- Turakhia MP, Sabatine MS. How We Evaluate Biomarker Studies. *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):524. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0291
- Ioannidis JPA, Panagiotou OA. Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. *JAMA.* 2011;305(21):2200-10. DOI: 10.1001/jama.2011.713
- Prasad V. Perspective: The precision-oncology illusion. *Nature.* 2016;537(7619):S63. DOI: 10.1038/537S63a
- Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ.* 2017;359:j4530. DOI: 10.1136/bmj.j4530



## EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

## Farmacoterapia personalizada: Un nuevo reto para los servicios de farmacia

### Personalized drug therapy: A new challenge for hospital pharmacy departments

Teresa Bermejo-Vicedo<sup>1</sup>, María Querali Gorgas<sup>2</sup><sup>1</sup>Directora de Farmacia Hospitalaria. <sup>2</sup>Subdirectora de Farmacia Hospitalaria.

## Autor para correspondencia

Teresa Bermejo Vicedo  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria  
C/ Serrano, 40, 2º derecha  
28001 Madrid. España.Correo electrónico:  
teresa.bermejo@salud.madrid.orgRecibido el 22 de octubre de 2021;  
aceptado el 29 de octubre de 2021.

DOI: 10.7399/fh.13044

## Cómo citar este trabajo

Bermejo-Vicedo T, Gorgas MQ. Farmacoterapia personalizada: Un nuevo reto para los servicios de farmacia. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S3-4

En las últimas décadas, la medicina personalizada y la farmacogenómica han experimentado un gran avance debido a su impacto en la mejora de la individualización terapéutica, ayudando a identificar el medicamento más efectivo para el paciente, evitando los daños potenciales.

La farmacogenética/farmacogenómica utiliza la información genética para predecir la respuesta a los medicamentos (pacientes respondedores versus no respondedores), determinar la probabilidad de efectos adversos y conocer la dosis óptima. Permite identificar las diferencias interindividuales en la respuesta al tratamiento, paso fundamental para optimizar la terapéutica<sup>1</sup>. Es un hecho constatado que la diferencia en la respuesta terapéutica se debe a factores genéticos, de edad, nutrición, estado de salud y condiciones ambientales. También puede ayudar a seleccionar la terapia más efectiva en subpoblaciones de pacientes que tienen la misma enfermedad, pero distinto perfil genético<sup>2</sup>.

Por otra parte, sabemos que la variabilidad individual en la respuesta del medicamento depende de su farmacocinética y efecto farmacodinámico. Existe un gran número de variaciones genéticas (polimorfismos) en las enzimas metabolizadoras y transportadoras que afectan la respuesta de los medicamentos, al afectar el proceso farmacocinético. Por tanto, la farmacogenómica impacta en la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento<sup>3</sup>.

Por ello, la farmacogenética/farmacogenómica desempeñará un papel significativo en el desarrollo futuro de medicamentos y en la toma de decisiones en la práctica clínica<sup>1</sup>.

El papel del farmacéutico en la farmacogenética clínica como parte del equipo pluridisciplinar de seguimiento del paciente (médicos, personal del laboratorio, genetistas) ha sido definido recientemente por la American Society of Health-System Pharmacists<sup>4</sup>.

Indican que la farmacogenómica clínica, utilizando la información genética, es una herramienta que permite al farmacéutico guiar la toma de decisiones en la individualización terapéutica en relación con la selección óptima del medicamento y dosis para el paciente, maximizando el efecto terapéutico y minimizando la toxicidad. Por tanto, los datos farmacogenéticos deben estar incluidos en la historia clínica electrónica del paciente, al igual que se incluyen alergias, efectos adversos, interacciones, adherencia y otros parámetros de monitorización terapéutica a valorar por el farmacéutico.

En España, en el momento actual, la farmacogenética es una actividad poco desarrollada en los servicios de farmacia (SF). Los datos de la encuesta de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

2019<sup>5</sup>, relativa a la actividad asistencial de los SF, muestran que solamente el 4,3% de los SF realizaban informes de farmacogenética, alcanzando el 23% en los hospitales de mayor tamaño. Estos datos son bastante inferiores a los de la determinación de niveles plasmáticos de medicamentos en el SF que se realiza en el 12% del total de hospitales, así como la elaboración de informes farmacocinéticos que es llevada a cabo en el 34,1% del total de los SF, y en el 76% de hospitales de más de 1.000 camas.

Los principios de la farmacocinética y la farmacogenómica son relevantes para una amplia variedad de medicamentos, entre otros los agentes cardiovasculares, antiinfecciosos, antineoplásicos, psicofármacos e inmunosupresores. Por ello, y para favorecer el conocimiento de esta disciplina, hemos elaborado este número especial "Farmacoterapia personalizada en la práctica clínica".

En esta publicación abordamos mediante artículos de revisión y originales el papel de los criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos necesarios para monitorizar las concentraciones plasmáticas de medicamentos como los antineoplásicos y los antiinfecciosos en la personalización del tratamiento al paciente. De este modo, los antineoplásicos pueden ver reducida su toxicidad, e incrementada su eficacia. Igualmente, los modelos farmacocinéticos de los antiinfecciosos han demostrado ser una herramienta de gran valor para optimizar los niveles plasmáticos de fármaco en el paciente, disminuir la posibilidad de desarrollo de resistencias y mejorar el perfil de seguridad.

Asimismo, presentamos cómo al realizar un mejor ajuste farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de sirolimus, mediante un modelo farmacocinético poblacional, conseguimos un mayor beneficio clínico. Su elevada variabilidad farmacocinética implica que su monitorización y la individualización posológica en el paciente con trasplante renal sea un proceso crucial para conseguir mejores resultados de eficacia.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Por otra parte, los resultados de un estudio indican que la monitorización de las concentraciones séricas de vedolizumab en la fase de inducción del tratamiento en los pacientes con colitis ulcerosa es muy útil para individualizar el tratamiento y aumentar su eficacia.

Además, se muestra cómo el análisis farmacogenético de forma proactiva de fármacos biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal puede conseguir beneficios en términos de remisión clínica.

En el área de la neuropsiquiatría es habitual el empleo de fármacos con amplia variabilidad farmacocinética interindividual y metabolizados por enzimas altamente polimórficas como CYP2D6 y CYP2C19. La farmacocinética y farmacogenética en la selección de dosis de los medicamentos empleados se vislumbran como herramientas para ayudar a conseguir un ajuste personalizado en el tratamiento con psicofármacos.

La complejidad del manejo quirúrgico en el paciente hemofílico requiere de un ajuste adecuado de factores de coagulación para evitar complicaciones hemorrágicas, además de conllevar un consumo elevado de medicamentos. Presentamos una revisión sistemática donde se analizan los estudios farmacocinéticos en este tipo de pacientes, las metodologías empleadas, las principales covariables farmacocinéticas y las recomendaciones de las guías clínicas.

En oncología, un estudio presenta la relativamente elevada prevalencia de variantes de pérdida de función en el gen de la dihidropirimidina

deshidrogenasa DPYD en pacientes con tumores digestivos, así como la importancia de genotiparlas antes de empezar un esquema de tratamiento que contenga fluoropirimidinas para prevenir su toxicidad.

Por otra parte, la identificación genética en la práctica asistencial requiere de una nueva generación de paneles de secuenciación. Estos han demostrado ser una alternativa muy eficiente y de alta calidad para identificar la prevalencia de nuevas variantes farmacogenéticas y evaluar los tratamientos potencialmente afectados por éstas.

Asimismo, las diversas herramientas informáticas disponibles para la monitorización farmacocinética de fármacos hacen necesario sintetizar la evidencia disponible sobre las mismas para facilitar a los usuarios su identificación, evaluación y selección.

Por último, recogemos los resultados de una encuesta reciente sobre la actividad asistencial y docente de las unidades de farmacocinética y farmacogenética de los SF que indican el incremento de su desarrollo en nuestro país.

Como farmacéuticos de hospital debemos aprovechar la oportunidad que nos brinda la farmacogenética y la farmacocinética para aportar valor en el equipo pluridisciplinar de atención al paciente, de forma que su tratamiento sea más eficiente y seguro.

Queremos agradecer a todos los autores que han intervenido el magnífico trabajo realizado. Sin su inestimable colaboración y ayuda este número no hubiese sido posible.

## Bibliografía

1. Elewa H, Awaisu A. Pharmacogenomics In Pharmacy Practice: Current Perspectives. *Integr Pharm Res Pract.* 2019;8:97-104.
2. Mancinelli L, Cronin M, Sadée W. Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine. *AAPS PharmSci* 2000;2(1):E4.
3. Meisel CH, Gerloff T, Kirchheiner J, Mrozikiewicz PM, Niewinski P, Brockmoller J, *et al.* Implications of pharmacogenetics for individualizing drug treatment and for study design. *J Mol Med.* 2003;81:154-67.
4. Valgus J, Weitzel KV, Peterson JF, Crona DJ, Formea CM. Current practices in the delivery of pharmacogenomics: Impact of the recommendations of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(8):521-9.
5. Pérez-Encinas M, Lozano-Blázquez A, García-Pellicer J, Torre-Lloveras I, Poveda-Andrés JL, Calleja-Hernández MA; en representación de la Junta de Gobierno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2011-2019. Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España. *Farm Hosp.* 2021;45(1):32-40.



## EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

## Personalized drug therapy: A new challenge for hospital pharmacy departments

### Farmacoterapia personalizada: Un nuevo reto para los servicios de farmacia

Teresa Bermejo-Vicedo<sup>1</sup>, María Queralt Gorgas<sup>2</sup><sup>1</sup>Editor-in-Chief of *Farmacia Hospitalaria*. <sup>2</sup>Assistant Editor-in-Chief of *Farmacia Hospitalaria*.

## Author of correspondence

Teresa Bermejo Vicedo  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria  
C/ Serrano, 40, 2º derecha  
28001 Madrid. Spain.Email:  
teresa.bermejo@salud.madrid.orgReceived 22 October 2021;  
Accepted 29 October 2021.

DOI: 10.7399/fh.13044

## How to cite this paper

- Bermejo-Vicedo T, Gorgas MQ. Personalized drug therapy: A new challenge for hospital pharmacy departments.
- Farm Hosp. 2021;45(Suppl 1):S3-4

In the last few decades personalized medicine and pharmacogenomics have experienced great advances due to their impact on improving therapeutic individualization. This helps to identify the most effective treatment for the patient, avoiding potential damage.

Pharmacogenetics/pharmacogenomics uses genetic information to predict response to drug therapy (identification of responding and non-responding patients), determine the probability of adverse events, and establish the optimal dose for each patient. It identifies individual differences in response to the treatments, which is key to therapeutic optimization<sup>1</sup>. It is a well-known fact that differences with respect to response to treatment are related to genetic factors, age, nutrition, health status and environmental conditions, among others. Pharmacogenetics/pharmacogenomics may also contribute to selecting the most effective therapy for subpopulations of patients sharing the same disease but with different genetic profiles<sup>2</sup>.

On the other hand, we know that individual variability in the response to drug therapy depends on the drug's pharmacokinetics and pharmacodynamic profile.

There are many genetic variations (polymorphisms) in metabolizing and transporting enzymes that affect the response of drugs, by affecting the pharmacokinetic process. Therefore, pharmacogenomics impacts the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug<sup>3</sup>. Therefore, pharmacogenetics/pharmacogenomics will play a significant role in future drug development and decision-making in clinical practice<sup>1</sup>.

The pharmacist's role in clinical pharmacogenetics as part of the multidisciplinary team (physicians, laboratory staff and geneticists) in charge of following up on the patient has recently been defined by the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)<sup>4</sup>.

According to the ASHP, clinical pharmacogenomics, using genetic information, is a tool that allows pharmacists to guide decisions on therapeutic individualization in relation to the optimal selection of the drug and dose for the patient, maximizing the therapeutic effect and minimizing toxicity. Pharmacogenetic data should therefore be included in the patients' electronic medical record, just like potential allergies, adverse events, interactions, adherence and other therapeutic monitoring parameters to be taken into account by the pharmacist.

In Spain, at this time, not many hospitals pharmacy services (HPS) engage in pharmacogenetics. According to a survey conducted by the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) in 2019<sup>5</sup>, intended to gain

a better understanding of the clinical activities of HPS, only 4.3% of HPS make pharmacogenetic reports. The percentage rises to 23% in the larger hospitals. These figures are significantly lower than those related to determination of drug plasma levels (carried out by 12% of HPSs) and pharmacokinetic reports (performed by 34.1% of all HPSs and by 76% of those in hospitals with over 1,000 beds).

Pharmacokinetic and pharmacogenomic principles are relevant to a wide number of drugs, including cardiovascular, anti-infectious, antineoplastic, antipsychotic and immunosuppressant agents. For that reason, and to encourage a better understanding of this discipline, *Farmacia Hospitalaria* journal has prepared this special issue titled "Personalized drug therapy in clinical practice".

This publication includes review articles and originals dealing with the pharmacokinetic and pharmacodynamic criteria needed to monitor plasma concentrations of drugs such as antineoplastic and anti-infectious agents to personalize a patient's treatment. This could result in a decrease in the toxicity and an increase in the effectiveness of antineoplastics. Likewise, pharmacokinetic models for anti-infectious agents have been shown to be an invaluable tool to optimize the drugs' plasma levels and prevent the development of resistance to the drugs, improving their safety profile.

This issue also provides information on how to optimize the pharmacokinetic adjustment of sirolimus plasma concentrations using a population-based pharmacokinetic model to achieve a higher clinical benefit. This drug's high pharmacokinetic variability means that dose individualization and monitoring of plasma levels in patients with a renal transplant are crucial to boost the treatment's effectiveness.

Another study included in this issue shows that monitoring of plasma concentrations of vedolizumab during the induction phase in patients with



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

ulcerative colitis is extremely useful in individualizing treatment and increasing its effectiveness.

It is also shown how proactive pharmacogenetic analyses of biologic drugs in patients with inflammatory bowel disease may achieve benefits in terms of clinical remission.

In the area of neuropsychiatry, the use of drugs with wide interindividual pharmacokinetic variability and metabolized by highly polymorphic enzymes such as CYP2D6 and CYP2C19 is common. Application of pharmacokinetics and pharmacogenetics to the dosing of the drugs to be employed is likely to become a useful tool in personalizing a patient's treatment adjustments in psychotropic drug therapy.

The complexities inherent in the surgical management of hemophilic patients require an appropriate titration of clotting factors to prevent hemorrhagic complications and avoid an excessive consumption of these products. We include a systematic review of a series of pharmacokinetic studies on hemophilic patients, analyzing the methods used, the main pharmacokinetic covariants used and the recommendation made by clinical guidelines.

In the field of oncology, one of the studies in this special issue discusses the relatively high prevalence of loss of function variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) gene in patients with digestive tumors, as well

as the importance of genotyping such variants before starting treatment with fluoropyrimidines as a way of preventing their toxicity.

Furthermore, use of genetic identification in clinical practice requires a new generation of sequencing panels. These have been shown to be an extremely effective and high-quality tool to determine the prevalence of new pharmacogenetic variants and identify the treatments that may potentially be affected by them.

At the same time, it is essential to systematize the evidence available on the different computer tools that can be used for pharmacokinetic drug monitoring to make it easier for users to identify, evaluate and select them.

Lastly, one of the studies reports on the results of a recent survey on the clinical and educational activities of the pharmacokinetics and pharmacodynamics units of HPSs. According to the survey, such units are experiencing a steady development in our country.

All of us should, as hospital pharmacists, take advantage of the opportunities made available by pharmacogenetics and pharmacokinetics to make a significant contribution to the multidisciplinary teams we participate in thus enhance the effectiveness and safety of patients' treatments.

We would like to thank all contributing authors for their great work. This issue would not have been possible without their invaluable collaboration.

## Bibliography

1. Elewa H, Awaisu A. Pharmacogenomics In Pharmacy Practice: Current Perspectives. *Integr Pharm Res Pract.* 2019;8:97-104.
2. Mancinelli L, Cronin M, Sadée W. Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine. *AAPS PharmSci* 2000;2(1):E4.
3. Meisel CH, Gerloff T, Kirchheiner J, Mrozikiewicz PM, Niewinski P, Brockmoller J, *et al.* Implications of pharmacogenetics for individualizing drug treatment and for study design. *J Mol Med.* 2003;81:154-67.
4. Valgus J, Weitzel KW, Peterson JF, Crona DJ, Formea CM. Current practices in the delivery of pharmacogenomics: Impact of the recommendations of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(8):521-9.
5. Pérez-Encinas M, Lozano-Blázquez A, García-Pellicer J, Torre-Lloveras I, Poveda-Andrés JL, Calleja-Hernández MA; en representación de la Junta de Gobierno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2011-2019. Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España. *Farm Hosp.* 2021;45(1):32-40.



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Frecuencia y relevancia clínica de las variantes del gen *DPYD* en pacientes con tumores digestivos

### Frequency and clinical relevance of *DPYD* genetic variants in gastrointestinal cancer patients

Pau Riera<sup>1,2</sup>, Mireia Riba<sup>1</sup>, Sara Bernal<sup>2,3</sup>, Anna C. Virgili<sup>4</sup>, David Páez<sup>2,4</sup>, M. Estela Moreno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España. <sup>2</sup>U705, ISCIII Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona. España. <sup>3</sup>Servicio de Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España. <sup>4</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España.

#### Autor para correspondencia

Pau Riera Armengol  
Servicio de Farmacia  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Carrer de Sant Quintí, 89  
08041 Barcelona. España.

Correo electrónico:  
prier@santpau.cat

Recibido el 13 de marzo de 2021;  
aceptado el 26 de julio de 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11683

#### Cómo citar este trabajo

Riera P, Riba M, Bernal S, Virgili AC, Páez D, Moreno ME. Frecuencia y relevancia clínica de las variantes del gen *DPYD* en pacientes con tumores digestivos. *Farm Hosp.* 2021;45(Supl 1):5-10

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de variantes de pérdida de función en el gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa (*DPYD*) en pacientes con tumores digestivos, valorar su relevancia clínica y evaluar la implementación de un circuito multidisciplinar tras tres meses de funcionamiento.

**Método:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo donde se incluyeron los pacientes adultos afectados de tumores digestivos, atendidos en un hospital universitario de tercer nivel, a los que se había efectuado el genotipado de *DPYD* entre septiembre de 2019 y diciembre de 2020. Las variables recogidas fueron sexo, edad, tipo de cáncer, localización, estadio, tratamiento recibido, indicación del tratamiento y grado de toxicidad desarrollado durante los tres primeros ciclos. Se genotiparon las variantes rs3918290 (c.1905+1G>A), rs55886062 (c.1679T>G), rs67376798 (c.2846A>T) y rs75017182 (c.1129-5923C>G).

**Resultados:** Se incluyeron 115 pacientes. La frecuencia de portadores en heterocigosis de variantes del gen *DPYD* fue del 9,6% (11 pacientes). La variante más frecuentemente identificada fue el rs75017182 (6 pacientes). La segunda variante más frecuente fue el rs67376798 (3 pacientes), seguida del rs3918290 (2 pacientes). Ningún paciente presentó la variante rs55886062. Dos de los pacientes portadores desarrollaron toxicidad

#### Abstract

**Objective:** To determine the prevalence of loss-of-function variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in patients with gastrointestinal neoplasms, assess their clinical relevance, and evaluate the implementation of a multidisciplinary circuit at three months from its implementation.

**Method:** This is a descriptive, observational and retrospective study, which included adult patients with gastrointestinal cancer treated at a tertiary university hospital who underwent dihydropyrimidine dehydrogenase genotyping between September 2019 and December 2020. The variables collected were sex, age, type of cancer, location, stage, treatment received, indication of treatment and degree of toxicity developed during the first three cycles. The genotyped variants were rs3918290 (c.1905+1G>A), rs55886062 (c.1679T>G), rs67376798 (c.2846A>T) and rs75017182 (c.1129-5923C>G).

**Results:** A total of 115 patients were included. The frequency of heterozygous dihydropyrimidine dehydrogenase variant carriers was 9.6% (11 patients). The most frequently identified variant was rs75017182 (6 patients). The second most common variant was rs67376798 (3 patients), followed by rs3918290 (2 patients). No patients presented with the rs55886062 variant. Two of the dihydropyrimidine dehydrogenase carriers developed

#### PALABRAS CLAVE

Neoplasia gastrointestinal; Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa; Farmacogenética; Efectos adversos y reacciones adversas relacionadas con medicamentos; Fluorouracilo.

#### KEYWORDS

Gastrointestinal neoplasm; Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency; Pharmacogenetics; Drug-related side effects and adverse reactions; Fluorouracil.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

grados 3-5 tras el primer ciclo de un esquema que incluía fluoropirimidinas. Ambos recibieron dosis plenas de fluoropirimidina, puesto que no se conocía el genotipo de *DPYD* antes de iniciar el tratamiento. Ninguno de los pacientes portadores que empezó el tratamiento con una dosis reducida de fluoropirimidina experimentó toxicidad grados 3-5. Desde la creación en octubre de 2020 de un equipo multidisciplinar, con participación activa del farmacéutico hospitalario, se ha incrementado el número de estudios de genotipado de *DPYD* de una media de 6,4 estudios mensuales (enero-octubre) a 17,5 (noviembre-diciembre).

**Conclusiones:** Nuestro estudio muestra la relativamente elevada prevalencia de variantes de pérdida de función en el gen *DPYD*, así como la importancia de genotiparlas antes de empezar un esquema de tratamiento que contenga fluoropirimidinas. El farmacéutico hospitalario puede contribuir a la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica diaria en un hospital de tercer nivel.

## Introducción

Los tumores digestivos, particularmente el cáncer colorrectal, ocasionan una elevada mortalidad en todo el mundo<sup>1</sup>. Las fluoropirimidinas, en especial el 5-fluorouracilo y la capecitabina, forman parte del tratamiento habitual para este tipo de tumores. A pesar de ser generalmente bien tolerados, existe un porcentaje reducido de pacientes que presenta toxicidad grave (grados 3-4) a estos agentes antineoplásicos<sup>2,3</sup>, hecho que conlleva una gran afectación en su calidad de vida<sup>4</sup>. El mantenimiento de una calidad de vida óptima es un aspecto muy valorado por los pacientes diagnosticados de cáncer, por lo que prevenir la aparición de efectos adversos graves es altamente importante<sup>5</sup>.

Varios estudios han demostrado que los pacientes con deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) tienen un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como diarrea, mucositis o neutropenia al ser tratados con fluoropirimidinas<sup>6-8</sup>. La alerta de seguridad publicada recientemente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda la realización de pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos al tratamiento con estos fármacos<sup>9</sup>. En concreto, aconseja el genotipado de las variantes de pérdida de función en el gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa (*DPYD*) más estudiadas, que son rs3918290 (c.1905+1G>A, *DPYD*\*2A), rs55886062 (c.1679T>G, *DPYD*\*13), rs67376798 (c.2846A>T) y rs56038477 (c.1236G>A/HapB3), para las que ya se han recomendado reducciones del 25-50% en la dosis inicial de fluoropirimidinas<sup>10-12</sup>.

La implementación en la práctica clínica de los biomarcadores anteriormente mencionados puede sin duda contribuir a prevenir la aparición de dichas toxicidades con un mínimo incremento de los costes para el Sistema Nacional de Salud<sup>13-15</sup>. En este sentido, desde hace un año en nuestro centro se determinan las cuatro variantes de *DPYD* de manera asistencial para los pacientes candidatos a ser tratados con fluoropirimidinas. Actualmente todavía existen pocos datos sobre la prevalencia de estas variantes en población española, así como la relevancia clínica de su genotipado en práctica real.

En base a lo anteriormente expuesto, los objetivos del presente estudio fueron determinar la prevalencia de las variantes de pérdida de función en el gen *DPYD* en la población de nuestro área de referencia, así como evaluar los resultados clínicos de su implementación en la práctica diaria asistencial de un centro hospitalario de tercer nivel. Además, se evaluó la variación en el número de determinaciones del genotipado del gen *DPYD* tras la creación de un equipo multidisciplinar con la participación activa del farmacéutico hospitalario.

## Métodos

### Población de estudio

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico, desarrollado en un hospital universitario de tercer nivel (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona). Se incluyeron todos los pacientes  $\geq 18$  años diagnosticados de tumores gastrointestinales a los que se había efectuado el genotipado del gen *DPYD* desde la implementación de esta determinación (septiembre de 2019) hasta diciembre de 2020. El estudio

grade 3-5 toxicity after the first cycle of a regimen that included fluoropyrimidines. Both received full doses of fluoropyrimidine, since their dihydropyrimidine dehydrogenase genotype was unknown before treatment initiation. None of the dihydropyrimidine dehydrogenase carriers who began treatment with a reduced dose of fluoropyrimidine experienced grade 3-5 toxicity. Since the creation in October 2020 of a multidisciplinary team, with the active participation of hospital pharmacists, the monthly average of dihydropyrimidine dehydrogenase genotyping studies has increased from 6.4 (January-October) to 17.5 (November-December).

**Conclusions:** The present study shows a relatively high prevalence of loss-of-function variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene as well as the importance of genotyping such variants before starting a treatment with fluoropyrimidines. Hospital pharmacists can contribute to the implementation of pharmacogenetics in daily clinical practice in a tertiary hospital.

fue autorizado por el Comité Ético de Investigación del centro y se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes incluidos en el mismo.

Los datos clínicos de cada paciente se extrajeron de forma retrospectiva de la historia clínica electrónica. Las variables recogidas fueron: sexo, edad en el momento del tratamiento, tipo de cáncer, localización, estadio, tratamiento recibido, indicación del tratamiento y grado de toxicidad desarrollado durante los tres primeros ciclos. Las toxicidades recogidas fueron diarrea, neutropenia, plaquetopenia, astenia, náuseas/vómitos, mucositis y síndrome mano-pie, y fueron codificadas según los criterios de la CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versión 5.0 del National Cancer Institute.

## Genotipado

Se extrajo ADN genómico de todos los pacientes incluidos a partir de una muestra de sangre de 10 ml en un tubo EDTA mediante el equipo QiaSymphony® (Qiagen, Hilden, Alemania).

Se genotiparon las variantes rs3918290 (c.1905+1G>A), rs55886062 (c.1679T>G), rs67376798 (c.2846A>T) y rs75017182 (c.1129-5923C>G). Esta última se determinó en lugar de la variante rs56038477 (c.1236G>A). El rs75017182 es una variante genética intrónica que está en perfecto desequilibrio de ligamiento con la variante rs56038477 (c.1236G>A) y es la responsable de la afectación en la funcionalidad de la enzima DPD. Cuando se empezó el genotipado del gen *DPYD* en nuestro centro, se determinaron a la vez las variantes rs75017182 y rs56038477, pero tras constatar que el desequilibrio de ligamiento entre ambas era perfecto se decidió genotipar sólo la variante rs75017182. Además, en primer lugar se realizó una búsqueda de controles, que fueron confirmados por secuenciación Sanger. El genotipado de estas cuatro variantes se efectuó mediante sondas TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EEUU) y PCR a tiempo real con el equipo Applied Biosystems® 7500 Fast Instrument (Applied Biosystems, Foster City, CA, EEUU).

Cabe destacar que inicialmente el estudio del gen *DPYD* se efectuaba sólo a aquellos pacientes que presentaban toxicidad grave al tratamiento con fluoropirimidinas. Actualmente, este estudio se realiza a todos los pacientes candidatos a recibir estos fármacos por sus implicaciones respecto a la dosificación de las fluoropirimidinas.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa Excel software (Microsoft Office, Redmond, WA, EEUU, 2010). Las variables continuas se expresaron como media y rango. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes.

## Resultados

Un total de 115 pacientes afectados de tumores digestivos fueron incluidos en el estudio. La mayoría de ellos (106 pacientes, un 92% del total) estaban diagnosticados de cáncer colorrectal. Ciento siete de los pacientes recibieron tratamiento antineoplásico basado en fluoropirimidinas, siendo los esquemas FOLFOX (5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino), XELOX



**Tabla 1.** Características basales de los pacientes (*n* = 115)

	<i>n</i>	%
<b>Sexo</b>		
Hombre	71	61,7%
Mujer	44	38,3%
<b>Edad</b>		
Media	65,8	
Rango	[34-86]	
<b>Localización del tumor primario</b>		
Colon derecho	32	27,8%
Colon izquierdo	43	37,4%
Recto	30	26,1%
Canal anal	2	1,7%
Páncreas	2	1,7%
Estómago	5	4,3%
Duodeno	1	0,9%
<b>Estadio del tumor</b>		
II	27	23,5%
III	34	29,6%
IV	54	47,0%
<b>Tratamiento quimioterápico administrado</b>		
Capecitabina	32	27,8%
XELOX	15	13,0%
FOLFOX (± agente biológico)	50	43,5%
FOLFIRI (± agente biológico)	7	6,1%
FOLFIRINOX	2	1,7%
Mitomicina-capecitabina	2	1,7%
Trifluridina-tipiracilo + bevacizumab (ensayo clínico)	1	0,9%
Irinotecán + cetuximab	2	1,7%
Ninguno	4	3,5%
<b>Indicación del tratamiento quimioterápico</b>		
Neoadyuvancia	17	14,8%
Adyuvancia	45	39,1%
Primera línea metastásica	44	38,3%
Líneas metastásicas posteriores	3	2,6%
Tratamiento primario del cáncer anal localizado	2	1,7%
No han recibido tratamiento quimioterápico	4	3,5%

FOLFIRI: combinación de 5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecán; FOLFIRINOX: combinación de 5-fluorouracilo, leucovorina, irinotecán y oxaliplatino; FOLFOX: combinación de 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino; XELOX: combinación de capecitabina y oxaliplatino.

(capecitabina y oxaliplatino) y la monoterapia con capecitabina los regímenes más habituales. Las características basales de los pacientes incluidos en este estudio se detallan en la tabla 1.

Se genotiparon las cuatro variantes anteriormente descritas localizadas en el gen *DPYD* en todos los pacientes del estudio. La variante más frecuentemente identificada fue la c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3), que se halló en 6 pacientes (5,2%). La segunda variante más frecuente fue la c.2846A>T (rs67376798), identificada en 3 pacientes (2,6%). Finalmente, la variante c.1905+1G>A (rs3918290) fue detectada en 2 pacientes (1,7%) (Tabla 2). En todos los casos, dichas variantes se hallaron en

**Tabla 2.** Genotipo del gen *DPYD*

	<i>n</i>	%
Normal	104	90,4%
c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3)	6	5,2%
c.2846A>T (rs67376798), p.D949V	3	2,6%
c.1905+1G>A (rs3918290), <i>DPYD</i> *2A	2	1,7%

heterocigosis. Ninguno de los pacientes genotipados era portador de la variante c.1679T>G (rs55886062). Así pues, la frecuencia de portadores de variantes del gen *DPYD* en nuestra cohorte fue del 9,6% (11 pacientes de un total de 115).

Diez de los 11 pacientes con déficit parcial de DPD fueron tratados mediante un esquema antineoplásico que incluía fluoropirimidinas. Cinco de ellos empezaron el primer ciclo a las dosis estándar, puesto que no se conocía el genotipo de *DPYD* antes de empezarlo; por lo contrario, en los otros 5 pacientes se dispuso del resultado del genotipo de *DPYD* antes del primer ciclo y empezaron el tratamiento con una reducción en la dosis de fluoropirimidina del 25-50% en función del caso (Tabla 3). Dos de los 5 pacientes que fueron tratados a las dosis estándar presentaron toxicidad grados 3-5 en los tres primeros ciclos. Uno era portador de la variante c.1905+1G>A (rs3918290) y fue tratado con FOLFOX-panitumumab a las dosis estándar como tratamiento de primera línea de un cáncer de colon izquierdo metastásico. El paciente desarrolló una neutropenia grado 4 en el primer ciclo de tratamiento. Por ello, el segundo ciclo se retrasó 15 días y se realizó una reducción de dosis de un 20%. El otro paciente, con antecedentes de hipertensión arterial, hemorragia digestiva y anemia, era portador de la variante c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3), y sufrió una parada cardiorrespiratoria a los 12 días de recibir el primer ciclo de FOLFOX a las

**Tabla 3.** Dosis recibida de fluoropirimidinas y toxicidad grados 3-5 desarrollada por los pacientes con actividad parcial de DPD

Variante del gen <i>DPYD</i>	Número de pacientes	Esquema quimioterápico recibido en el primer ciclo de quimioterapia	Toxicidad grados 3-5 desarrollada en los tres primeros ciclos
c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3)	6	FOLFOX-panitumumab a dosis estándar	No
		FOLFOX a dosis estándar	Muerte tóxica tras el primer ciclo (toxicidad grado 5)
		FOLFOX-bevacizumab a dosis estándar (primer ciclo). Reducción de 5-FU un 25% en el segundo ciclo, tras conocerse el genotipo de <i>DPYD</i>	No
		FOLFOX-cetuximab con 5-FU al 75% y bolos de 5-FU al 50% (primer ciclo). En el tercer ciclo, todo el esquema se administra a una dosis de 5-FU del 50%	No, pero mucositis grado 2 en el segundo ciclo
		XELOX administrado a una dosis de capecitabina del 62,5% y de oxaliplatino al 80%. Tras la buena tolerancia de los dos primeros ciclos, se sube la dosis de 5-FU al 75% en el tercer ciclo.	No
		XELOX a dosis estándar	No
c.2846A>T p.D949V (rs67376798)	3	FOLFOX al 80% y sin bolos de 5-FU	No
		FOLFOX con 5-FU al 50% y sin bolos de 5-FU. Tras la buena tolerancia del primer ciclo, se sube la dosis de 5-FU al 75% en el segundo ciclo. La tolerancia del segundo ciclo también es buena, así que se sube la dosis de 5-FU al 100% en el tercer ciclo	No
		FOLFOX con 5-FU al 50%. Tras la buena tolerancia de los dos primeros ciclos, se sube la dosis de 5-FU al 75% en el tercer ciclo	No
c.1905+1G>A (rs3918290), <i>DPYD</i> *2A	2	No recibe fluoropirimidinas	-
		FOLFOX-panitumumab a dosis estándar	Neutropenia grado 4 en el primer ciclo

5-FU: 5-fluorouracilo; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; FOLFOX: combinación de 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino; XELOX: combinación de capecitabina y oxaliplatino.

dosis estándar como tratamiento adyuvante para un cáncer de colon derecho de estadio III. Ninguno de los 5 pacientes tratados con reducción de dosis de fluoropirimidina desde el primer ciclo desarrolló toxicidad grados 3-5. En 3 de ellos, debido a la buena tolerancia al tratamiento, la dosis de fluoropirimidina pudo aumentarse hasta conseguir administrar el 75-100% de la dosis estándar (Tabla 3).

En octubre de 2020 se creó un equipo multidisciplinar con el fin de garantizar que en todos los pacientes candidatos a ser tratados con un esquema antineoplásico que incluya fluoropirimidinas se realice el genotipado del gen *DPYD* y se ajuste la dosis en base al resultado. Este equipo está constituido por oncólogos médicos, farmacéuticos hospitalarios especialistas en oncología, genetistas clínicos y técnicos de laboratorio.

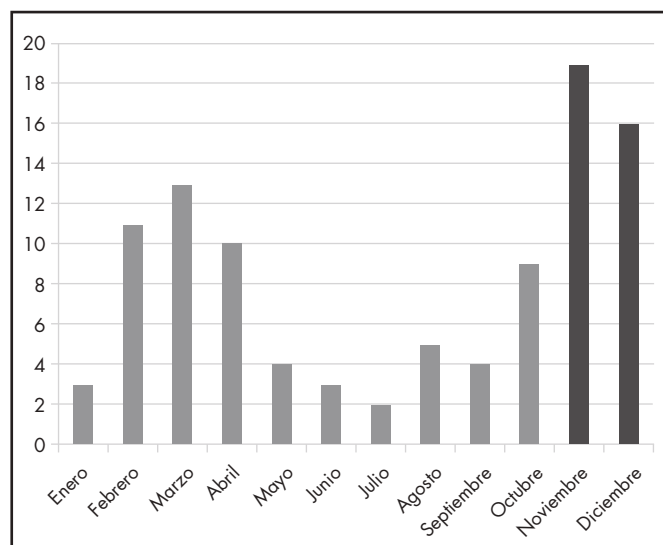
El circuito de trabajo que se estableció es el siguiente:

1. El oncólogo solicita el genotipado del gen *DPYD* en aquellos pacientes candidatos a ser tratados con fluoropirimidinas.
2. El técnico de laboratorio, con la supervisión del genetista clínico, realiza el estudio genético e intenta dar una respuesta en el menor tiempo posible (como máximo una semana). El resultado queda reflejado en el programa de prescripción de agentes antineoplásicos. En el caso de que el paciente sea portador de alguna de las variantes de pérdida de función, el genetista notifica el resultado directamente a los miembros del equipo multidisciplinar. Además, el informe con los resultados del genotipado se registra en el historial médico del paciente. Los farmacéuticos hospitalarios redactan un curso clínico específico en la historia clínica del paciente indicando el ajuste de dosis recomendado y el oncólogo prescribe el esquema quimioterápico con dicho ajuste.
3. El farmacéutico hospitalario, en el momento de validación del tratamiento basado en fluoropirimidinas, verifica que se haya solicitado y efectuado el estudio del gen *DPYD*. En el caso de que se haya realizado, revisa que la dosis de la fluoropirimidina prescrita sea correcta de

acuerdo con el resultado. Si no se ha realizado, solicita directamente al genetista clínico que lleve a cabo dicho estudio y se valora el resultado en el siguiente ciclo de quimioterapia.

Tras la creación de este circuito se ha pasado de una media de 6,4 estudios de *DPYD* mensuales (periodo enero-octubre) a una media de 17,5 estudios mensuales (periodo noviembre-diciembre) (Figura 1).

**Figura 1.** Número de pacientes genotipados de *DPYD* en el año 2020.



## Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que alrededor de un 10% de los pacientes con tumores digestivos de nuestro centro son portadores de variantes del gen *DPYD* de pérdida de función, lo que se relaciona con un déficit parcial de DPD y, por consiguiente, un riesgo incrementado de padecer toxicidad grave secundaria al tratamiento con fluoropirimidinas.

La frecuencia encontrada en nuestra serie es ligeramente superior a la de otros estudios publicados, en los que se describe entre un 3-8% de la población como portadora de alguna de estas variantes<sup>11</sup>. Esto podría deberse a que, inicialmente, el genotipado de este gen se efectuaba preferentemente en aquellos pacientes que ya habían presentado toxicidad grave a estos fármacos. Respecto a la frecuencia poblacional de cada una de las cuatro variantes, destaca la relativa alta frecuencia de la variante rs75017182 en nuestra cohorte. Tal y como se ha explicado anteriormente, esta variante se encuentra en un perfecto desequilibrio de ligamento con la variante rs56038477, para la que se ha descrito una frecuencia poblacional del 2,6-6,3%<sup>10</sup>. Así pues, la frecuencia hallada en el presente estudio, del 5,2%, se encuentra dentro del intervalo descrito en la bibliografía para la población caucásica, aunque sería necesario realizar estudios con cohortes mayores para confirmar la elevada prevalencia de dicha variante en población española. En cambio, nuestros hallazgos muestran una frecuencia superior (2,6%) para la variante rs67376798, para la que se han descrito frecuencias alélicas del 0,4-1,4% en población caucásica<sup>16</sup>. Finalmente, la frecuencia encontrada para la variante rs3918290 (1,7%) se encuentra dentro del rango descrito en caucásicos (0,8-2,2%)<sup>16</sup>. No es de extrañar la ausencia de identificación de la variante rs55886062 en nuestra cohorte, puesto que la frecuencia alélica descrita es muy baja (0,06-1,00%) en población caucásica, la menor de las cuatro variantes analizadas.

Respecto a la dosificación idónea de fluoropirimidinas para pacientes portadores de variantes en el gen *DPYD* todavía no existe consenso en la comunidad científica. Inicialmente, Henricks *et al.* recomendaron que los pacientes con las variantes rs3918290 y rs55886062 empezaran el tratamiento con fluoropirimidinas al 50% de la dosis estándar, mientras que los portadores de las variantes rs67376798 y rs75017182 lo empezaran al 75% de la dosis estándar. Sin embargo, publicaciones más recientes recomiendan una reducción del 50% de la dosis de fluoropirimidina en todos los pacientes portadores de alguna de las variantes anteriormente citadas del gen *DPYD*<sup>16,17</sup>. De hecho, un estudio prospectivo que evaluaba la seguridad de las recomendaciones de reducción de dosis determinó que las reducciones del 25% para las variantes rs67376798 y rs75017182 eran insuficientes, y sugirieron una reducción del 50%, tal y como se ha confirmado en publicaciones posteriores<sup>12</sup>.

Nuestros resultados muestran que 5 pacientes (4 con la variante rs75017182 y 1 con la variante rs3918290) empezaron tratamiento anti-neoplásico con un esquema que contenía fluoropirimidinas a la dosis estándar. De estos 5 pacientes, 2 presentaron toxicidad grave tras el primer ciclo de quimioterapia, hecho que condujo a la muerte de uno de ellos. Así pues, nuestros resultados indican la relevancia clínica de reducir la dosis de fluoropirimidina en aquellos pacientes portadores de alguna variante en el gen *DPYD*. Respecto a los 5 pacientes portadores de variantes en *DPYD* en los que se empezó el primer ciclo de quimioterapia con una dosis un 25-50% inferior de fluoropirimidina, no se observó toxicidad grados 3-5 en ninguno de ellos en los tres primeros ciclos. Estos datos, aunque preliminares y basados en un número de casos reducido, avalarían la seguridad de administrar fluoropirimidinas en pacientes portadores de variantes en el gen

*DPYD* siempre y cuando se efectúe una reducción en la dosis prescrita de estos fármacos. Además, en 3 de estos pacientes, la buena tolerancia al tratamiento permitió aumentar la dosis de fluoropirimidina tras el primer ciclo, y en uno se consiguió administrar el 100% de la dosis estándar con excelente tolerancia. Esta variabilidad interindividual muestra la utilidad que puede tener la monitorización farmacocinética de la fluoropirimidina durante el primer ciclo para establecer su dosis óptima en el segundo ciclo y posteriores.

Así pues, nuestros resultados avalan la relevancia clínica de realizar el genotipado de *DPYD* en todos aquellos pacientes que vayan a ser tratados con fluoropirimidinas, en primer lugar por la relativamente elevada prevalencia (alrededor de un 10%) y, en segundo lugar, por su asociación con la aparición de toxicidad grave y potencialmente letal. En este sentido, consideramos que la creación de un equipo multidisciplinar garantiza la traslación a la clínica de los resultados del genotipado. Aunque los datos tras su implementación son todavía muy preliminares, los resultados sugieren una mayor determinación del genotipado de *DPYD*.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el momento de realización del genotipado no pudo ser previo al tratamiento, tal y como recomiendan las guías clínicas, en todos los casos, debido al poco tiempo existente entre la extracción de la muestra de ADN y el inicio del tratamiento anti-neoplásico. Ello supuso que en 5 pacientes el tratamiento se efectuara a dosis plenas a pesar de ser portadores de variantes en *DPYD*. En este sentido, cabe destacar que con la puesta en marcha del abordaje multidisciplinar ha mejorado de forma relevante el tiempo de respuesta en dar el resultado del estudio genotípico. En segundo lugar, cabe tener en cuenta que en el caso de combinaciones terapéuticas, como podría ser el esquema FOLFOX, los otros fármacos también contribuyen a la aparición de efectos adversos. En tercer lugar, nuestro estudio no ha podido incluir a todos los pacientes diagnosticados de tumores digestivos en nuestro centro. Finalmente, el tamaño muestral de este estudio es insuficiente para poder establecer con seguridad la prevalencia de las distintas variantes en nuestra población, por lo que serán necesarios estudios futuros que validen estos resultados.

En conclusión, este estudio muestra una elevada presencia de portadores de variantes del gen *DPYD* en nuestra población, así como la relevancia clínica de la presencia de estas variantes genéticas y su impacto en la aparición de efectos adversos. Asimismo, muestra la factibilidad de implementar el genotipado del gen *DPYD* de una forma sencilla mediante la colaboración de un equipo multidisciplinar integrado por oncólogos, farmacéuticos hospitalarios y genetistas.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

## Aportación a la literatura científica

El presente estudio aporta información sobre la prevalencia de las variantes más relevantes del gen *DPYD* en población española, así como la utilidad clínica de su genotipado en pacientes afectados de tumores digestivos.

La integración del fármaco hospitalario en equipos multidisciplinarios favorece la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica.

## Bibliografía

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Mikhail SE, Sun JF, Marshall JL. Safety of capecitabine: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(5):831-41. DOI: 10.1517/14740338.2010.511610
- Piedbois P. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3537-41. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.11.3537
- D. B. Managing the Side Effects of Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Semin Oncol.* 1998;25(5 Suppl 11).
- Lapinsky E, Man LC, MacKenzie AR. Health-Related Quality of Life in Older Adults with Colorectal Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(9):81. DOI: 10.1007/s11912-019-0830-2
- Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul.* 2001;41(1):151-7. DOI: 10.1016/S0065-2571(00)00011-X

7. Gardiner SJ, Begg EJ, Robinson BA. The effect of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency on outcomes with fluorouracil. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(1-2):1-16. DOI: 10.1007/BF03256180
8. Van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, Van Lenthe H, De Abreu RA, et al. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the *DPD* gene. *Clin Cancer Res.* 2000;6(12):4705-12.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. Nota de Seguridad. MUH (FV) 8/2020 [página web]. Madrid (España): Ministerio de Sanidad. Mayo de 2020 [consultado 15/02/2021]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NL\\_MUH\\_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x57200](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NL_MUH_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x57200)
10. Henricks LM, Lunenburg CATC, Meulendijks D, Gelderblom H, Cats A, Swen JJ, et al. Translating *DPYD* genotype into DPD phenotype: using the *DPYD* gene activity score. *Pharmacogenomics.* 2015;16(11):1277-86. DOI: 10.2217/pgs.15.70
11. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. *DPYD* genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol.* 2017;28(12):2915-22. DOI: 10.1093/annonc/mdx411
12. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1459-67. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30686-7
13. Fragoulakis V, Roncato R, Fratte CD, Ecça F, Bartsakoulia M, Innocenti F, et al. Estimating the Effectiveness of *DPYD* Genotyping in Italian Individuals Suffering from Cancer Based on the Cost of Chemotherapy-Induced Toxicity. *Am J Hum Genet.* 2019;104(6):1158-68. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.04.017
14. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront genotyping of *DPYD\*2A* to individualize fluoropyrimidine therapy: A safety and cost analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(3):227-34. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.1325
15. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. A cost analysis of upfront *DPYD* genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *Eur J Cancer.* 2019;107:60-7. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.11.010
16. Reizine N, Vokes EE, Liu P, Truong TM, Nanda R, Fleming GF, et al. Implementation of pharmacogenomic testing in oncology care (PhOCus): study protocol of a pragmatic, randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920974118. DOI: 10.1177/1758835920974118
17. Olivera G, Sendra L, Herrero MJ, Berlanga P, Gargallo P, Yáñez Y, et al. Pharmacogenetics implementation in the clinics: information and guidelines for germline variants. *Cancer Drug Resist.* 2019;2(1):53-68.



## ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

## Frequency and clinical relevance of *DPYD* genetic variants in gastrointestinal cancer patients

### Frecuencia y relevancia clínica de las variantes del gen *DPYD* en pacientes con tumores digestivos

Pau Riera<sup>1,2</sup>, Mireia Riba<sup>1</sup>, Sara Bernal<sup>2,3</sup>, Anna C. Virgili<sup>4</sup>, David Páez<sup>2,4</sup>, M. Estela Moreno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Spain. <sup>2</sup>U705, ISCIII Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona. Spain. <sup>3</sup>Genetics Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Spain. <sup>4</sup>Medical Oncology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Spain.

## Author of correspondence

Pau Riera Armengol  
Servicio de Farmacia  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Carrer de Sant Quintí, 89  
08041 Barcelona. Spain.

Email:  
prieria@santpau.cat

Received 13 March 2021;  
Accepted 26 July 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11683

## How to cite this paper

Riera P, Riba M, Bernal S, Virgili AC, Páez D, Moreno ME. Frequency and clinical relevance of *DPYD* genetic variants in gastrointestinal cancer patients. *Farm Hosp.* 2021;45(Suppl 1):S5-10

## Abstract

**Objective:** To determine the prevalence of loss-of-function variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in patients with gastrointestinal neoplasms, assess their clinical relevance, and evaluate the implementation of a multidisciplinary circuit at three months from its implementation.

**Method:** This is a descriptive, observational and retrospective study, which included adult patients with gastrointestinal cancer treated at a tertiary university hospital who underwent dihydropyrimidine dehydrogenase genotyping between September 2019 and December 2020. The variables collected were sex, age, type of cancer, location, stage, treatment received, indication of treatment and degree of toxicity developed during the first three cycles. The genotyped variants were rs3918290 (c.1905+1G>A), rs55886062 (c.1679T>G), rs67376798 (c.2846A>T) and rs75017182 (c.1129-5923C>G).

**Results:** A total of 115 patients were included. The frequency of heterozygous dihydropyrimidine dehydrogenase variant carriers was 9.6% (11 patients). The most frequently identified variant was rs75017182 (6 patients). The second most common variant was rs67376798 (3 patients), followed by rs3918290 (2 patients). No patients presented with the rs55886062 variant. Two of the dihydropyrimidine dehydrogenase carriers developed

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de variantes de pérdida de función en el gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa (*DPYD*) en pacientes con tumores digestivos, valorar su relevancia clínica y evaluar la implementación de un circuito multidisciplinar tras tres meses de funcionamiento.

**Método:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo donde se incluyeron los pacientes adultos afectados de tumores digestivos, atendidos en un hospital universitario de tercer nivel, a los que se había efectuado el genotipado de *DPYD* entre septiembre de 2019 y diciembre de 2020. Las variables recogidas fueron sexo, edad, tipo de cáncer, localización, estadio, tratamiento recibido, indicación del tratamiento y grado de toxicidad desarrollado durante los tres primeros ciclos. Se genotiparon las variantes rs3918290 (c.1905+1G>A), rs55886062 (c.1679T>G), rs67376798 (c.2846A>T) y rs75017182 (c.1129-5923C>G).

**Resultados:** Se incluyeron 115 pacientes. La frecuencia de portadores en heterocigosis de variantes del gen *DPYD* fue del 9,6% (11 pacientes). La variante más frecuentemente identificada fue el rs75017182 (6 pacientes). La segunda variante más frecuente fue el rs67376798 (3 pacientes), seguida del rs3918290 (2 pacientes). Ningún paciente presentó la variante rs55886062. Dos de los pacientes portadores desarrollaron toxicidad

## KEYWORDS

Gastrointestinal neoplasm; Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency; Pharmacogenetics; Drug-related side effects and adverse reactions; Fluorouracil.

## PALABRAS CLAVE

Neoplasia gastrointestinal; Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa; Farmacogenética; Efectos adversos y reacciones adversas relacionadas con medicamentos; Fluorouracilo.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

grade 3-5 toxicity after the first cycle of a regimen that included fluoropyrimidines. Both received full doses of fluoropyrimidine, since their dihydropyrimidine dehydrogenase genotype was unknown before treatment initiation. None of the dihydropyrimidine dehydrogenase carriers who began treatment with a reduced dose of fluoropyrimidine experienced grade 3-5 toxicity. Since the creation in October 2020 of a multidisciplinary team, with the active participation of hospital pharmacists, the monthly average of dihydropyrimidine dehydrogenase genotyping studies has increased from 6.4 (January-October) to 17.5 (November-December).

**Conclusions:** The present study shows a relatively high prevalence of loss-of-function variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene as well as the importance of genotyping such variants before starting a treatment with fluoropyrimidines. Hospital pharmacists can contribute to the implementation of pharmacogenetics in daily clinical practice in a tertiary hospital.

## Introduction

Digestive tumors, especially colorectal cancer, are associated with a high mortality rate throughout the world<sup>1</sup>. Fluoropyrimidines, particularly 5-fluorouracil and capecitabine, are part of the usual treatment for these types of tumors. Although generally well tolerated, a slight percentage of patients experience severe toxicity (grades 3-4) when treated with these anti-neoplastic agents<sup>2,3</sup>, and this has a very significant impact on their quality of life<sup>4</sup>. Since the preservation of an optimal quality of life is an aspect that patients diagnosed with cancer value very highly, the prevention of severe adverse effects in the context of their treatment is of great importance<sup>5</sup>.

Several studies have shown that patients with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency are at greater risk of experiencing adverse reactions such as diarrhea, mucositis or neutropenia when treated with fluoropyrimidines<sup>6-8</sup>. A safety alert that was recently published by the Spanish Drug and Healthcare Product Agency (AEMPS) recommends genotype and/or phenotype DPD deficiency testing in candidates to be treated with these drugs<sup>9</sup>. Specifically, it recommends the genotyping of the most widely studied loss of function variants of the *DPYD* gene, which are rs3918290 (c.1905+1G>A, *DPYD*\*2A), rs55886062 (c.1679T>G, *DPYD*\*13), rs67376798 (c.2846A>T) and rs56038477 (c.1236G>A/HapB3). Reductions of 25-50% in the initial dose of fluoropyrimidines have already been recommended for patients who are carriers of these variants<sup>10,12</sup>.

The implementation of these biomarkers in clinical practice can undoubtedly contribute to the prevention of the above-mentioned severe toxicities, at minimal cost to the National Health System<sup>3,15</sup>. For a year now we have been determining the four variants of the *DPYD* gene, as part of our center's program of care, in patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines. Few data are as yet available on the prevalence of these variants in the Spanish population and on the clinical importance of genotypic testing in actual practice.

On the basis of the above, the aims of the present study were to determine the prevalence of loss of function variants in the *DPYD* gene in the population of our reference area and to evaluate the clinical results of genotyping these variants in the daily practice of a level 3 hospital. In addition, variations in the number of *DPYD* genotyping determinations were evaluated after creating a multidisciplinary team with the hospital pharmacist's active participation.

## Methods

### Study population

This is a descriptive, observational, retrospective and unicentric study carried out at a level 3 university hospital (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona). It included all patients of 18 years of age and over who had been diagnosed with gastrointestinal tumors and genotyped for the *DPYD* gene since the implementation of testing, in September 2019, until December 2020. The study was approved by the center's Ethical Research Committee and informed consent was requested from all the recruited patients.

grados 3-5 tras el primer ciclo de un esquema que incluía fluoropirimidinas. Ambos recibieron dosis plenas de fluoropirimidina, puesto que no se conocía el genotipo de *DPYD* antes de iniciar el tratamiento. Ninguno de los pacientes portadores que empezó el tratamiento con una dosis reducida de fluoropirimidina experimentó toxicidad grados 3-5. Desde la creación en octubre de 2020 de un equipo multidisciplinar, con participación activa del farmacéutico hospitalario, se ha incrementado el número de estudios de genotipado de *DPYD* de una media de 6,4 estudios mensuales (enero-octubre) a 17,5 (noviembre-diciembre).

**Conclusiones:** Nuestro estudio muestra la relativamente elevada prevalencia de variantes de pérdida de función en el gen *DPYD*, así como la importancia de genotiparlas antes de empezar un esquema de tratamiento que contenga fluoropirimidinas. El farmacéutico hospitalario puede contribuir a la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica diaria en un hospital de tercer nivel.

The clinical data of patients were drawn retrospectively from their electronic clinical histories. Variables included: sex, age at the time of treatment, type of cancer, site of the tumor, stage of the disease, treatment received, and evolution of the treatment and its associated grades of toxicity during the first three cycles of therapy. The registered toxicities were diarrhea, neutropenia, thrombocytopenia, asthenia, nausea/vomiting, mucositis and hand-foot syndrome, and were coded using version 5.0 of the National Cancer Institute's CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

## Genotyping

Genomic DNA was extracted from all the patients included in the study after drawing 10 mL blood samples into EDTA tubes using a QiaSymphony® unit (Qiagen, Hilden, Germany).

Variants rs3918290 (c.1905+1G>A), rs55886062 (c.1679T>G), rs67376798 (c.2846A>T) and rs75017182 (c.1129-5923C>G) were genotyped. This last variant was determined instead of rs56038477 (c.1236G>A). The former (rs75017182) is an intronic genetic variant that is in perfect linkage disequilibrium with variant rs56038477 (c.1236G>A) and is responsible for distorting *DPYD* enzyme functionality. When genotyping of gene *DPYD* was begun at our center, variants rs75017182 and rs56038477 were determined at the same time, but after confirming that the linkage disequilibrium between them was perfect the decision was made to genotype variant rs75017182 only. In addition to this, a search for controls had been performed in advance, using Sanger sequencing for confirmation purposes. Genotyping of these four variants was carried out using TaqMan® probes (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) and real time PCR with the Applied Biosystems® 7500 Fast Instrument (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

It should be noted that the *DPYD* gene analysis was initially only performed on patients who experienced severe toxicity after fluoropyrimidine treatment. The testing is currently carried out on all patients who are candidates for these drugs, given the implications of fluoropyrimidine dosing regimens.

## Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Excel software (Microsoft Office, Redmond, WA, USA, 2010). The continuous variables were expressed as mean and range. Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages.

## Results

A total of 115 patients with digestive tumors were included in the study. Most of them (106 patients, 92% of the total number) had been diagnosed with colorectal cancer. One hundred and seven of the patients received fluoropyrimidine-based anti-neoplastic treatment. The most common drug regimens were FOLFOX (5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin), XELOX (capecitabine and oxaliplatin) and capecitabine

**Table 1.** Baseline patient characteristics (n = 115)

	n	%
<b>Sex</b>		
Males	71	61.7%
Females	44	38.3%
<b>Age</b>		
Mean	65.8	
Range	[34-86]	
<b>Location of the primary tumor</b>		
Right colon	32	27.8%
Left colon	43	37.4%
Rectum	30	26.1%
Anal canal	2	1.7%
Pancreas	2	1.7%
Stomach	5	4.3%
Duodenum	1	0.9%
<b>Stage of the tumor</b>		
II	27	23.5%
III	34	29.6%
IV	54	47.0%
<b>Chemotherapy regimen used</b>		
Capecitabine	32	27.8%
XELOX	15	13.0%
FOLFOX ( $\pm$ biological agent)	50	43.5%
FOLFIRI ( $\pm$ biological agent)	7	6.1%
FOLFIRINOX	2	1.7%
Mitomycin-capecitabine	2	1.7%
Trifluridine-tipiracil + bevacizumab (clinical trial)	1	0.9%
Irinotecan + cetuximab	2	1.7%
None	4	3.5%
<b>Type of chemotherapy indicated</b>		
Neoadjuvant treatment	17	14.8%
Adjuvant treatment	45	39.1%
First-line metastatic chemotherapy	44	38.3%
Further metastatic lines	3	2.6%
Primary treatment of localized anal cancer	2	1.7%
No chemotherapy applied	4	3.5%

FOLFIRI: combination of 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan; FOLFIRINOX: combination of 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan and oxaliplatin; FOLFOX: combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; XELOX: combination of capecitabine and oxaliplatin.

monotherapy. The basal characteristics of the patients included in this study are detailed in table 1.

The four variants of the *DPYD* gene described above were genotyped in all the patients in the study. The most frequently identified variant was c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3), which was found in 6 patients (5.2%). The second most frequent variant was c.2846A>T (rs67376798), identified in 3 patients (2.6%). Finally, the variant c.1905+1G>A (rs3918290) was detected in 2 patients (1.7%) (Table 2). The variants were found in heterozygosity in all cases. None of the genotyped patients carried the c.1679T>G

**Table 2.** *DPYD* genotype

	n	%
Normal	104	90.4%
c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3)	6	5.2%
c.2846A>T (rs67376798), p.D949V	3	2.6%
c.1905+1G>A (rs3918290), <i>DPYD</i> *2A	2	1.7%

(rs55886062) variant. Thus, the frequency of gene *DPYD* variant carriers in our cohort was 9.6% (11 patients in a total of 115).

Ten of the 11 patients with a partial DPD deficiency were treated with an antineoplastic protocol that included fluoropyrimidines. Five of them began the first cycle on a standard dose, since their *DPYD* genotype was not known when the treatment was initiated; in contrast, the *DPYD* genotype of another 5 patients had been ascertained before their first cycle, and these 5 began the treatment on doses of fluoropyrimidine that were reduced by 25-50% in accordance with each individual case (Table 3). Two of the 5 patients that were given standard doses experienced grade 3-5 toxicity during the first three cycles. One of these patients carried the c.1905+1G>A (rs3918290) variant and was treated with FOLFOX-panitumumab at standard doses as a first line treatment for a metastatic left-sided tumor of the colon. Since this patient developed grade 4 neutropenia during the first treatment cycle, the second cycle was delayed for 15 days and administered with a dose reduction of 20%. The other patient, who had a history of high blood pressure, digestive hemorrhage and anemia, carried the variant c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3), and suffered a cardiorespiratory arrest 12 days after receiving the first cycle of FOLFOX at a standard dose as adjuvant treatment for a stage III right-sided tumor of the colon. None of the 5 patients treated with

**Table 3.** Fluoropyrimidine dose administered and 3-5 grade toxicity developed by patients with partial *DPYD* gene activity

<i>DPYD</i> genetic variant	Number of patients	Chemotherapy regimen administered during the first cycle	Grade 3-5 toxicity observed in the first three cycles
c.1129-5923C>G (rs75017182) (HapB3)	6	Standard dose of FOLFOX-panitumumab	No
		Standard dose of FOLFOX	Toxic death following the 1 <sup>st</sup> cycle (grade 5 toxicity)
		Standard dose of FOLFOX-bevacizumab (1 <sup>st</sup> cycle). Twenty-five percent reduction of 5-FU during the 2 <sup>nd</sup> cycle following <i>DPYD</i> genotyping	No
		FOLFOX-cetuximab with 5-FU at 75% and a 5-FU bolus at 50% (1 <sup>st</sup> cycle). During the third cycle the regimen consisted of a dose of 5-FU at 50%	No, but grade 2 mucositis in the 2 <sup>nd</sup> cycle
		XELOX, consisting of capecitabine at 62.5% and oxaliplatin at 80%. As the treatment was well tolerated during the first two cycles, the dose of 5-FU was raised to 75% in the 3 <sup>rd</sup> cycle	No
		Standard dose of XELOX	No
c.2846A>T p.D949V (rs67376798)	3	FOLFOX at 80% without a 5-FU bolus	No
		FOLFOX with 5-FU at 50% but no 5-FU bolus. As the treatment was well tolerated during the first cycle, the 5-FU dose was raised to 75% in the 2 <sup>nd</sup> cycle. As tolerance was also satisfactory during the 2 <sup>nd</sup> cycle, the 5-FU dose was raised to 100% in the 3 <sup>rd</sup> cycle	No
		FOLFOX with 5-FU at 50%. As the treatment was well tolerated during the first two cycles, the 5-FU dose was raised to 75% in the 3 <sup>rd</sup> cycle	No
c.1905+1G>A (rs3918290), <i>DPYD</i> *2A	2	No fluoropyrimidines administered	-
		Standard dose of FOLFOX-panitumumab	Grade 4 neutropenia in the 1 <sup>st</sup> cycle

5-FU: 5-fluorouracil; *DPYD*: dihydropyrimidine dehydrogenase; FOLFOX: combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; XELOX: combination of capecitabine and oxaliplatin.

reduced doses of fluoropyrimidine from the first cycle developed grade 3-5 toxicity. In 3 of them, given their good tolerance to treatment, it was possible to increase the fluoropyrimidine until it reached 75-100% of the standard dose (Table 3).

In October 2020, a multidisciplinary team was created in order to make sure that all patients who were candidates for antineoplastic protocols including fluoropyrimidines were genotyped for the *DPYD* gene and given doses that were adjusted on the basis of their test results. This team is made up of medical oncologists, hospital pharmacists specialized in oncology, clinical geneticists and laboratory technicians.

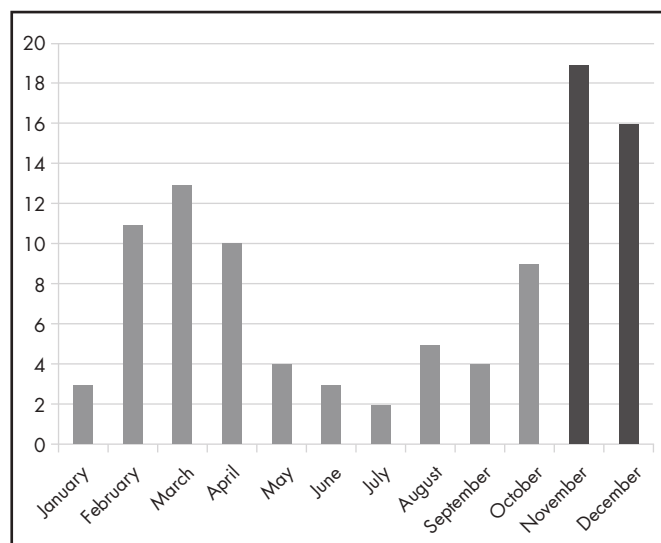
The team's flow of work is organized as follows:

1. The oncologist requests *DPYD* genotyping for patients that are to be treated with fluoropyrimidines.
2. Under the clinical geneticist's supervision, the laboratory technician performs the genetic study and tries to respond in the shortest possible period of time (a week at most). The test's result is entered into the antineoplastic agent prescription application. If the patient is a carrier of any of the loss-of-function variants the geneticist reports the result directly to the multidisciplinary team. In addition, the report with the genotyping results is entered into the patient's medical history. The hospital pharmacists draw up a specific clinical outline in the patient's clinical history, including details regarding the recommended dose adjustments, and the oncologist prescribes the chemotherapy regimen on the basis of such adjustments.
3. At the time of validating the fluoropyrimidine-based treatment, the hospital pharmacist confirms that the *DPYD* gene analysis has been requested and performed. If this is the case, the pharmacist reviews the prescribed dose of fluoropyrimidine, to make sure it adjusts correctly to the genotypic profile. If the test has not been performed, the pharmacist will request

it directly from the clinical geneticist and assess its results at the time of the next cycle of chemotherapy.

Following the introduction of the above working system, the average monthly number of *DPYD* analyses has increased from 6.4 (January to October) to 17.5 (November to December) (Figure 1).

**Figure 1.** Number of patients genotyped for *DPYD* in 2020.





## Discussion

The present study's results indicate that about 10% of patients with digestive tumors in our center are carriers of loss-of-function variants of the *DPYD* gene. This makes them partially DPD deficient and increases their risk of experiencing severe secondary toxicity when treated with fluoropyrimidines.

The percentage of individuals carrying these loss-of-function variants is slightly higher in our series than in other published studies, which report an incidence of 3-8% among the population<sup>11</sup>. This might be due to the fact that, in the beginning, genotyping of the *DPYD* gene was performed mainly on patients who had already experienced severe toxicity when treated with these drugs. Regarding the populational incidence of each of the four variants, the relatively high frequency of the rs75017182 variant stands out in our cohort. As previously explained, this variant is in perfect linkage disequilibrium with the rs56038477 variant, whose reported populational frequency is 2.6-6.3%<sup>10</sup>. Thus, although the frequency of 5.2% that was found for the rs56038477 variant in the present study comes within the range described in the literature for the Caucasian population, further studies of larger cohorts would be required in order to confirm its high prevalence in the Spanish population. On the other hand, our findings revealed a frequency of 2.6% for the variant rs67376798, which is higher than the allelic frequencies of 0.4-1.4% that have been reported for the general Caucasian population<sup>6</sup>. Finally, the frequency of 1.7% that was found for variant rs3918290 comes within the range described for Caucasians (0.8-2.2%)<sup>6</sup>. Unsurprisingly, variant rs55886062 was not found in our cohort; with a reported allelic frequency of 0.06-1.00% in the Caucasian population, this variant has the lowest rate of prevalence of the four variants that were analyzed in the study.

No consensus exists as yet in the scientific community regarding the ideal fluoropyrimidine dosing regimen for patients carrying variants of the *DPYD* gene. Henricks *et al.* initially recommended that patients with variants rs3918290 and rs55886062 began treatment with fluoropyrimidines at 50% below the standard dose, while carriers of the rs67376798 and rs75017182 variants did so at doses equaling 75% of the standard dose. However, more recent publications recommend a reduction of 50% in the dose of fluoropyrimidine in patients carrying any of the above-described variants of the *DPYD* gene<sup>16,17</sup>. In fact, a prospective study evaluating the safety of dose reduction recommendations determined that reductions of 25% in the case of variants rs67376798 and rs75017182 were not enough, and suggested a reduction of 50%, as subsequent publications have confirmed<sup>12</sup>.

Five of the patients in our study (four who carried variant rs75017182 and one who carried variant rs3918290) began antineoplastic treatment with a fluoropyrimidine regimen that included standard doses of the drug. Of these five patients, two experienced severe toxicity after the first cycle of chemotherapy, which led to the death of one of them. These results reveal the clinical importance of reducing fluoropyrimidine doses in patients carrying any variants of the *DPYD* gene. As regards the five carriers of *DPYD* gene variants in whom the first cycle of chemotherapy was begun at doses that were 25-50% below standard, no grade 3-5 toxicity was observed in any of them during the first three cycles of chemotherapy. These data, preliminary and based on a limited number of cases as they are, seem to support the safety of fluoropyrimidine use in patients carrying variants of the *DPYD* gene, provided the prescribed doses of the drug are adequately reduced. It should be added that tolerance to treatment, in three of

these five patients, made it possible to increase the dose of fluoropyrimidine after the first cycle of chemotherapy, reaching 100% of the standard dose, with excellent levels of tolerance, in one case. This interindividual variability reveals the utility of pharmacokinetic monitoring of fluoropyrimidine during the first cycle of chemotherapy, with a view to adjusting the dosing regimen to optimal levels during the second cycle and beyond.

Our results support the clinical importance of *DPYD* genotyping in all patients that are to be treated with fluoropyrimidines, firstly because of the relatively high number of individuals who carry gene variants (about 10%), and secondly because of the latter's association with severe, and potentially lethal, toxicity. In this respect, we believe that the creation of a multidisciplinary team guarantees the translation of genotyping test results to the clinical setting. Our results, following the team's creation, are still quite preliminary, but they seem to suggest a higher rate of *DPYD* genotyping determinations.

The present study has several drawbacks. In the first place, the genotyping tests could not always be performed prior to treatment, as the clinical guidelines recommend, due to the limited amount of time available between DNA sample extractions and the beginning of antineoplastic treatment. This meant that, in five of the patients, treatment was administered at full doses in spite of the fact that they were carriers of *DPYD* gene variants. In this respect, it should be noted that genotypic test results are delivered in significantly shorter periods of time after the implementation of the multidisciplinary approach. Secondly, we must remember that in the case of therapeutic combinations, such as for instance the FOLFOX protocol, the added drugs also contribute to the occurrence of adverse effects. Thirdly, it was not possible for our study to include all patients diagnosed with digestive tumors in our center. Finally, the study's sample size is not large enough to allow for accurate determination of the prevalence of the different *DPYD* gene variants in our population, and further studies will be needed to validate these results.

In conclusion, the present study reveals a high prevalence of *DPYD* gene variant carriers in our population, as well as the clinical significance of these genotypic variants and their impact on the occurrence of adverse effects. It also demonstrates the feasibility of implementing a simple approach to *DPYD* gene genotyping, based on the collaboration of a multidisciplinary team made up of oncologists, hospital pharmacists and geneticists.

## Funding

No funding.

## Conflict of interest

No conflict of interests.

## Contribution to the scientific literature

The present study provides information on the prevalence of the most common variants of the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in the Spanish population as well as on the clinical usefulness of genotyping it in patients with digestive tumors.

Participation of hospital pharmacists in multidisciplinary teams favors the implementation of pharmacogenetics in clinical practice.

## Bibliography

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Mikhail SE, Sun JF, Marshall JL. Safety of capecitabine: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(5):831-41. DOI: 10.1517/14740338.2010.511610
- Piedbois P. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3537-41. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.11.3537
- D. B. Managing the Side Effects of Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Semin Oncol.* 1998;25(5 Suppl 11).
- Lapinsky E, Man LC, MacKenzie AR. Health-Related Quality of Life in Older Adults with Colorectal Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(9):81. DOI: 10.1007/s11912-019-0830-2
- Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul.* 2001;41(1):151-7. DOI: 10.1016/S0065-2571(00)00011-X

7. Gardiner SJ, Begg EJ, Robinson BA. The effect of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency on outcomes with fluorouracil. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(1-2):1-16. DOI: 10.1007/BF03256180
8. Van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, Van Lenthe H, De Abreu RA, *et al.* Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the *DPD* gene. *Clin Cancer Res.* 2000;6(12):4705-12.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. Nota de Seguridad. MUH (FV) 8/2020 [web page]. Madrid (España): Ministerio de Sanidad. Mayo de 2020 [accessed 02/15/2021]. Available at: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI\\_MUH\\_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x57200](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI_MUH_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x57200)
10. Henricks LM, Lunenburg CATC, Meulendijks D, Gelderblom H, Cats A, Swen JJ, *et al.* Translating *DPYD* genotype into DPD phenotype: using the *DPYD* gene activity score. *Pharmacogenomics.* 2015;16(11):1277-86. DOI: 10.2217/pgs.15.70
11. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. *DPYD* genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol.* 2017;28(12):2915-22. DOI: 10.1093/annonc/mdx411
12. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, *et al.* *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1459-67. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30686-7
13. Fragoulakis V, Roncato R, Fratte CD, Ecça F, Bartsakoulia M, Innocenti F, *et al.* Estimating the Effectiveness of *DPYD* Genotyping in Italian Individuals Suffering from Cancer Based on the Cost of Chemotherapy-Induced Toxicity. *Am J Hum Genet.* 2019;104(6):1158-68. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.04.017
14. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, *et al.* Upfront genotyping of *DPYD\*2A* to individualize fluoropyrimidine therapy: A safety and cost analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(3):227-34. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.1325
15. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, *et al.* A cost analysis of upfront *DPYD* genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *Eur J Cancer.* 2019;107:60-7. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.11.010
16. Reizine N, Vokes EE, Liu P, Truong TM, Nanda R, Fleming GF, *et al.* Implementation of pharmacogenomic testing in oncology care (PhOCus): study protocol of a pragmatic, randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920974118. DOI: 10.1177/1758835920974118
17. Olivera G, Sendra L, Herrero MJ, Berlanga P, Gargallo P, Yáñez Y, *et al.* Pharmacogenetics implementation in the clinics: information and guidelines for germline variants. *Cancer Drug Resist.* 2019;2(1):53-68.



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Resultados de implementación de una plataforma farmacogenómica basada en tecnologías NGS. Combinación de abordajes asistencial y de investigación

Results of the implementation of a pharmacogenomics platform based on NGS technologies. Combining clinical and research approaches

Luis Ramudo-Cela<sup>1,2</sup>, Fernando Busto-Fernández<sup>1</sup>, María Outeda-Macías<sup>1</sup>,  
Silvia Antolín<sup>3</sup>, Lourdes Calvo-Martínez<sup>3</sup>, Isabel Martín-Herranz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica INIBIC, A Coruña, España. <sup>2</sup>Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España. <sup>3</sup>Health in Code S. L., Departamento científico, A Coruña, España. <sup>4</sup>Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, España. Instituto de Investigación Biomédica INIBIC, A Coruña, España, Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España.

## Autor para correspondencia

Luis Ramudo Cela  
Edificio o Fortín, Hospital marítimo de Oza  
As Xuvias, s/n  
15006 A Coruña, España.

Correo electrónico:  
lramudocela@gmail.com

Recibido el 14 de junio de 2021;  
aceptado el 30 de julio de 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11762

## Cómo citar este trabajo

Ramudo-Cela L, Busto-Fernández F, Outeda-Macías M, Antolín S, Calvo-Martínez L, Martín-Herranz I. Resultados de implementación de una plataforma farmacogenómica basada en tecnologías NGS. Combinación de abordajes asistencial y de investigación. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S11-37

## Resumen

**Objetivo:** A medida que se incorporan más genes a los procesos farmacogenómicos asistenciales y se otorga más importancia a las variantes raras, el uso de paneles de secuenciación dirigida por captura se ha propuesto como una alternativa muy eficiente atendiendo a sus costes, su rendimiento y la cobertura profunda, característica de los datos de secuenciación de nueva generación de alta calidad. El objeto de este trabajo es describir la prevalencia de variantes farmacogenéticas clínicamente procesables descritas previamente en la literatura científica, así como de nuevas variantes identificadas mediante tecnologías de secuenciación de nueva generación y evaluar los fármacos potencialmente afectados por estas variantes.

**Método:** Se evaluó un panel de 18 genes relacionados con la farmacogenómica clínicamente procesables en 41 individuos con diagnóstico de cáncer de mama que van a recibir tratamiento adyuvante y neoadyuvante. Se estudió

## Abstract

**Objective:** As more genes are incorporated into pharmacogenomic care processes and more importance is given to rare variants, the use of targeted capture sequencing panels has been proposed as a very efficient alternative due to their affordability, high throughput, and deep coverage, all of them characteristics of high-quality next-generation sequencing data. The purpose of this study is to describe the prevalence of clinically actionable pharmacogenetic variants previously described in the scientific literature, as well as that of new variants identified by next-generation sequencing technologies, and to evaluate the drugs potentially affected by such variants.

**Method:** A panel of 18 clinically actionable pharmacogenomics-related genes was evaluated in 41 subjects diagnosed with breast cancer undergoing neoadjuvant treatment. The prevalence of previously descri-

## PALABRAS CLAVE

Farmacogenética; Farmacogenómica; Medicina personalizada; Secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento; Mutación de la línea germinal; Aplicación del plan de salud; Guías de práctica clínica; Variante genómica estructural.

## KEYWORDS

Pharmacogenetics; Pharmacogenomics; Personalized medicines; High throughput nucleotide sequencing; Germline mutation; Health plan implementation; Clinical guidelines; Genome structural variants.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

la prevalencia de variantes clínicamente procesables previamente descritas en la literatura científica, así como de los fenotipos farmacogenéticos clasificados según los estándares de interpretación actuales. Asimismo, se evaluaron los tratamientos farmacológicos potencialmente afectados por las variantes identificadas. Se estimó la prevalencia de variantes posiblemente deletéreas no descritas previamente seleccionadas con criterios bioinformáticos.

**Resultados:** Todos los individuos fueron portadores de variantes clínicamente procesables, con una media de 4,02 genes afectados por alguna variante por individuo. Los genes *VKORC1*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP2B6* fueron los más polimórficos, con más de un 50% de pacientes con fenotipos procesables; un 15-50% en *UGT1A1*, *SLCO1B1*, *CYP2C9* y *TPMT* y un 2-15% *HLA-B*, *CYP3A5*, *HLA-A* y *DPYD*. No se identificaron variantes procesables en *RYR1*, *CACNA1S*, *G6PD*, *F5* y *NUDT15*. Estas variantes afectarían a la respuesta de un 84% de los fármacos descritos en las principales guías de farmacogenética. Las variantes posiblemente deletéreas no descritas previamente supusieron un 11,4% del total de variantes clínicamente procesables y están presentes en un 12,2% de los pacientes.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos constatan una alta prevalencia de variantes clínicamente procesables tanto comunes, previamente descritas en la literatura, como raras, no estudiadas con abordajes tecnológicos convencionales y candidatas a una caracterización molecular y/o clínica más exhaustiva.

## Introducción

La investigación farmacogenética, desde sus etapas iniciales, ha identificado numerosos genes relacionados con el metabolismo, transporte y la respuesta a los fármacos, ya demostrado que muchas variantes genómicas en estos genes están asociadas con la variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica. En los últimos años se han publicado guías de práctica clínica y otras fuentes de información clínica asistencial que han servido de base para establecer un conjunto de genes considerados clave o principales que albergan variantes clínicamente procesables, esto es, en los pacientes portadores de estas variantes deben realizarse ajustes de dosis o estrategias terapéuticas específicas<sup>1</sup>. Entre estos pares gen-fármaco se incluyen enzimas metabolizadoras (*CYP2C19* y clopidogrel<sup>2</sup>), transportadores (*SLCO1B1* y simvastatina<sup>3</sup>) y otras proteínas que intervienen en la respuesta (*RYR1* y anestésicos halogenados<sup>4</sup>).

Aunque los estudios de farmacogenética se implementan en cada vez más centros clínicos, la mayor parte de la variación genómica estudiada es común (es decir, frecuencia alélica > 1%)<sup>1,5</sup>. De hecho, la mayoría de las plataformas farmacogenómicas de alto rendimiento disponibles actualmente se centran principalmente en la variación común<sup>6</sup>. Sin embargo, diversos estudios basados en tecnologías de secuenciación masiva o de segunda generación (NGS, del inglés *next generation sequencing*) han puesto de manifiesto que existen variantes deletéreas raras (es decir, frecuencia alélica < 1%) y son, en conjunto, muy frecuentes tanto en las enzimas metabolizadoras de fármacos como en los genes que codifican proteínas diana farmacológicas. Se ha estimado que hasta el 17% de los individuos albergan una variante de este tipo<sup>6,7</sup>. Además, las variantes raras se han relacionado directamente con la variación en la respuesta a los fármacos más severa que las variantes comunes<sup>8</sup> y con reacciones adversas poco frecuentes<sup>9</sup>. Por lo tanto, es de gran interés incorporar a los procesos clínicos tecnologías que puedan identificar y gestionar la información de las variantes raras, además de la variación común ya conocida y descrita.

La NGS se está convirtiendo en una técnica habitual en los estudios genéticos de rutina porque sus costes son cada día más bajos, los equipos están disponibles en más centros y se atribuye un papel cada vez más importante a las variantes raras en el desarrollo de la enfermedad y la respuesta a los fármacos<sup>6</sup>. La mayoría de los estudios de farmacogenómica realizados con esta tecnología corresponden a abordajes de secuenciación de exoma completo y de genoma completo liderados por grandes consorcios de investigación<sup>9,10</sup>. Sin embargo, la secuenciación de exoma o genoma completo todavía tiene un coste elevado y plantea problemas adicionales en el procesamiento y almacenamiento de las grandes cantidades de información que se generan<sup>1,6,11,12</sup>. El uso de paneles de secuenciación dirigida de alto rendimiento, que capturan y secuencian un pequeño con-

bed clínicamente accionable variants as well as of phenotypes classified according to current interpretation standards was studied. The pharmacological treatments potentially affected by the identified variants were also evaluated. An estimation was made of the prevalence of not previously described, possibly deleterious, variants selected using bioinformatics criteria.

**Results:** All subjects carried clinically actionable variants, with a mean of 4.02 genes affected by each variant per individual. *VKORC1*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, *CYP2D6* and *CYP2B6* were the most polymorphic genes and were present with actionable phenotypes in more than 50% of patients; 15-50% had actionable phenotypes in *UGT1A1*, *SLCO1B1*, *CYP2C9* and *TPMT* and 2-15% in *HLA-B*, *CYP3A5*, *HLA-A* and *DPYD*. No actionable variants were identified in *RYR1*, *CACNA1S*, *G6PD*, *F5* and *NUDT15*. These variants had the potential to affect response to 84% of the drugs described in the leading pharmacogenetic guidelines. Possibly deleterious variants not previously described accounted for 11.4% of all clinically actionable variants and were present in 12.2% of patients.

**Conclusions:** The results obtained show a high prevalence of clinically actionable variants, both common, i.e., previously described in the literature, and rare, i.e., not previously studied with conventional technological approaches. The latter are candidates for a more exhaustive molecular and/or clinical characterization.

junto de dianas genómicas con gran profundidad, se ha propuesto como la alternativa ideal, representando un punto intermedio que maximiza el rendimiento al tiempo que mantiene la cobertura profunda, característica de los datos NGS de alta calidad<sup>1,6,11,12</sup>.

En nuestro centro hemos desarrollado una plataforma de farmacogenómica descrita y validada previamente<sup>13</sup> basada en tecnologías NGS para dar soporte a estudios asistenciales y de investigación clínica. Esta plataforma se ha diseñado con el objeto de estudiar genes y regiones farmacogenéticas clínicamente procesables de alta evidencia para su aplicación asistencial y, además de éstas, regiones genómicas relacionadas con líneas de investigación clínica que se desarrollan actualmente en nuestro centro, mejorando así el rendimiento y los procesos de trabajo de laboratorio de biología molecular.

El objetivo de este estudio es describir los resultados de prevalencia de variantes farmacogenéticas clínicamente procesables en una población estudiada previamente con la plataforma desarrollada, así como de nuevas variantes identificadas a través de tecnologías NGS en los genes que contienen variantes clínicamente procesables. Asimismo, se desea evaluar los fármacos incluidos en guías de práctica clínica farmacogenéticas potencialmente afectados por estas variantes.

## Métodos

### Diseño

Estudio transversal descriptivo de prevalencia de variantes farmacogenéticas en una población accesible de 41 pacientes. Esta población de pacientes se eligió por la disponibilidad de datos de secuenciación genómica obtenidos con la plataforma NGS desarrollada en nuestro centro. La población corresponde al total de pacientes reclutados en nuestro centro en el marco de un proyecto orientando a la validación de biomarcadores farmacocinéticos y farmacogenéticos relacionados con el riesgo de neuropatía por taxanos empleados en cáncer de mama adyuvante y neoadyuvante.

### Estudio genético

Las regiones genómicas de interés clínico se capturaron utilizando una biblioteca de sondas de captura personalizada (SureSelect Target Enrichment Kit para el método de secuenciación multiplexada paired-end de Illumina, Agilent Technologies, Santa Clara, California) y se secuenciaron utilizando la plataforma HiSeq 1500 (Illumina, San Diego, California) siguiendo los protocolos de Illumina<sup>4,15</sup>. La profundidad de lectura (número de veces que una base fue secuenciada por lecturas independientes) de cada nucleótido de las regiones genómicas de interés definidas fue > 30x (media de 250x a 400x). La validación analítica de esta plataforma se ha

descrito previamente<sup>13</sup>. La biblioteca de sondas de captura permite secuenciar un total de 433.000 bases. Los genes y las regiones de interés evaluadas en este estudio corresponden a un subconjunto de todas las regiones genómicas incluidas en la biblioteca de sondas de captura.

## Selección de regiones genómicas candidatas de interés

Se seleccionaron un conjunto de regiones genómicas en 18 genes considerados clínicamente procesables (*CACNA1S*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP4F2*, *DPYD*, *F5*, *G6PD*, *HLA-A*, *HLA-B*, *NUDT15*, *RYR1*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1* y *VKORC1*) relacionados con la farmacogenómica descritos en las guías de práctica clínica CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)<sup>16</sup>, DPWVG (Dutch Pharmacogenomics Working Group)<sup>17</sup> y CPNDS (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety)<sup>18</sup>. Se desarrolló una estrategia de estudio mixta: a) Desarrollo de una base de datos propia alelo-variante para evaluación automática de las variantes genéticas y los alelos farmacogenómicos descritos en la literatura; esta base contiene 1.027 variantes y se desarrolló a partir de las bases de datos PharmVar<sup>19</sup>, PharmGKB<sup>20</sup> y de los proyectos de farmacogenómica GeTRM<sup>21,23</sup>; b) estudio de variantes funcionales candidatas en regiones codificantes de los genes *CACNA1S*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *DPYD*, *NUDT15*, *RYR1*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1* y *VKORC1*.

## Análisis bioinformático

El análisis de los datos de secuencias se llevó a cabo mediante un algoritmo bioinformático propio que incluye el demultiplexado de las muestras, así como todos los pasos necesarios para obtener un informe de variantes anotadas junto con su cobertura y los parámetros de calidad correspondientes, validado y descrito previamente<sup>13</sup>. La asignación de haplotipos se realizó con un algoritmo propio que utiliza tablas de traducción variante-alelo desarrolladas junto con los archivos de variantes (formato vcf) y datos de cobertura (formato cov) obtenidos de cada muestra<sup>13</sup>.

El análisis de variantes de tipo número de copias (CNVs) y variantes estructurales de *CYP2D6* se realizó utilizando una estrategia de profundidad de cobertura comparativa, descrita y validada previamente<sup>13,24</sup>.

## Interpretación del genotipo

Se realizó según el sistema de clasificación de fenotipos predichos por el genotipo descritos en las guías y recomendaciones de prescripción farmacogenómicas. Estos estándares se resumen a continuación. Los fenotipos se determinaron mediante conjuntos de genotipos (haplotipos) de variantes genéticas, nombrados habitualmente como alelos estrella “\*”. Cada paciente es portador de dos alelos en estrella, denominados ambos como un diplo-tipo o genotipo (por ejemplo, \*/\*2). A cada alelo estrella se le asignó una función (sin función, disminuida, normal o aumentada) y una puntuación de actividad basada en la evidencia actual, disponible en bases de datos y publicaciones de referencia como PharmVar. La función de los alelos de un individuo se combinó y se clasificó en un fenotipo (pobre, intermedio, normal, rápido, ultrarrápido), que luego se vinculó a una selección de fármacos específicos y a una recomendación de dosificación<sup>22,25</sup>.

## Procesabilidad clínica

Se determinó a partir de las recomendaciones de prescripción descritas en las guías de práctica clínica CPIC, DPWVG y CPNDS<sup>16-18</sup>, y se clasificó en tres categorías diferentes: “no procesable”, “condicional”, “procesable”. La tabla 1 del Anexo incluye una descripción detallada de esta clasificación.

## Análisis de datos

En primer lugar, se realizó un estudio de prevalencia de alelos clínicamente procesables agrupados por paciente y por gen. En segundo lugar, se analizó la prevalencia de los distintos fenotipos farmacogenéticos obtenidos mediante el proceso de interpretación del genotipo. En tercer lugar, se determinó la procesabilidad clínica de los fenotipos farmacogenéticos identificados para cada uno de los fármacos descritos en las guías de práctica clínica farmacogenéticas. Por último, se empleó un algoritmo bioinformático para seleccionar las variantes candidatas posiblemente deleté-

reas con los siguientes criterios de filtrado: variantes raras (con frecuencia poblacional en la base gnomAD inferior al 1%), localizadas en regiones codificantes (exones codificantes de los genes), que produjesen un cambio en la secuencia de la proteína (sin sentido, cambio de sentido) y que tuviesen una puntuación phred superior a 20 para el predictor bioinformático CADD (mediante esta puntuación phred, se selecciona el 1% más deletéreo de las variantes posibles para el gen).

## Aspectos ético-legales

El presente estudio fue aprobado por el Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G ID 2017/437); todos los pacientes incluidos otorgaron su consentimiento informado para su participación en el estudio.

## Resultados

La población de pacientes estaba compuesta por un total de 41 individuos de los que 40 eran mujeres (97,6%). La edad media de la población fue de 57,05 ± 11,23 años, rango de 36 a 77 años.

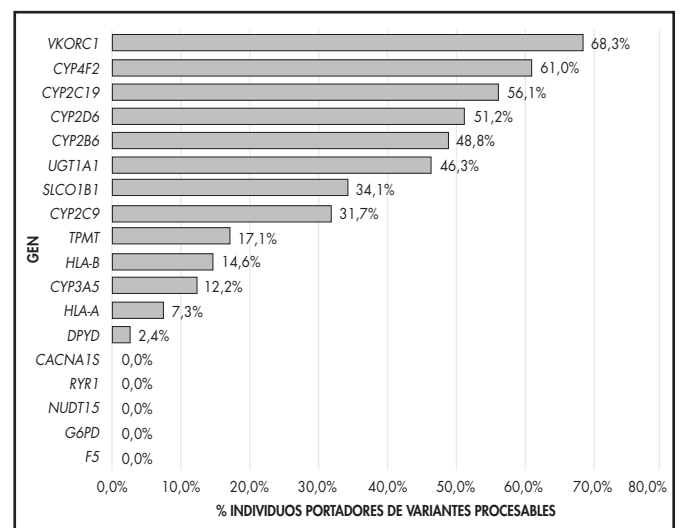
El proceso de secuenciación y análisis bioinformático de los 41 pacientes analizados identificó un total de 6.802 variantes en los genes en los que se disponía de datos de secuencia de regiones codificantes. Se localizaron 2.216 de estas variantes en los genes codificantes secuenciados completamente que, eliminando las variantes duplicadas, corresponden a 175 variantes únicas. La tabla 3 del Anexo incluye el listado de variantes genéticas identificadas en esta población.

## Distribución de alelos farmacogenéticos clínicamente procesables en la población

El análisis de los alelos farmacogenéticos clínicamente procesables agrupados por gen e individuo mostró que todos los pacientes analizados eran portadores de alelos de interés clínico en al menos un gen de los 18 genes estudiados, con una media de 4,02 ± 1,68 genes y un máximo de 7 genes. El 4,8% de los pacientes eran portadores de alelos clínicamente procesables en un gen, el 14,6% en dos genes, el 22% en tres genes, el 22% en cuatro genes, el 14,6% en cinco genes, el 12,2% en seis genes y el 9,8% en siete genes.

El análisis de alelos clínicamente procesables agrupados por gen (Figura 1) mostró que más de un 50% de los individuos de la población son portadores de alelos de interés clínico en los genes *VKORC1*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP2B6*, entre un 15-50% de los individuos en *UGT1A1*, *SLCO1B1*, *CYP2C9* y *TPMT* y entre un 2-15% de los individuos en *HLA-B*, *CYP3A5*, *HLA-A* y *DPYD*. No se identificaron pacientes portadores en *RYR1*, *CACNA1S*, *G6PD*, *F5* y *NUDT15*.

Figura 1. Porcentaje de individuos portadores de alelos clínicamente procesables en cada uno de los genes.



## Distribución de fenotipos farmacogenéticos en la población e influencia potencial (procesabilidad clínica) en el tratamiento

En la tabla 1 se detallan las categorías o fenotipos farmacogenéticos identificados en la población. Los genotipos identificados junto con su fre-

cuencia en la población estudiada se muestran en la tabla 2 del Anexo. Para cada una de estas categorías o fenotipos farmacogenéticos, las guías de práctica clínica establecen recomendaciones o estrategias de prescripción individualizada de ciertos medicamentos. Se identificaron un total de 75 fármacos diferentes descritos en las guías de práctica clínica (CPIC, DPWG, CPNDS), de ellos 63 (84%) estarían potencialmente afectados por

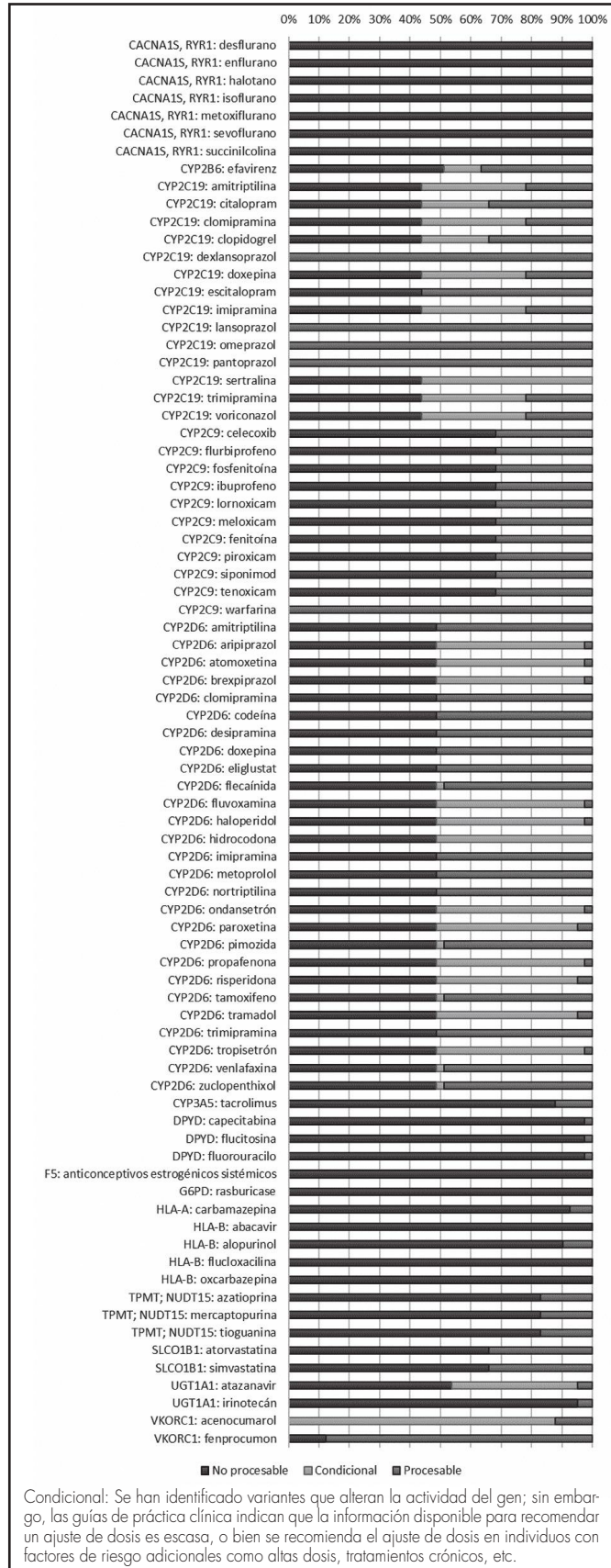
**Tabla 1.** Distribución de fenotipos farmacogenéticos en los genes analizados

Gen	Categoría	Núm. (%)	Smith et al. <sup>30</sup>	McInnes et al. <sup>7</sup> (Eur)
CACNA1S	Negativo (susceptibilidad de HM)	41 (100)	667 (100)	
	Metabolizador intermedio	15 (36,6)	247 (37)	157.574 (35,3)
CYP2B6	Metabolizador normal	21 (51,2)	355 (53)	235.044 (52,6)
	Metabolizador rápido	5 (12,2)	65 (10)	10.474 (2,3)
CYP2C19	Metabolizador intermedio	14 (34,1)	186 (29)	116.100 (26)
	Metabolizador normal	18 (43,9)	269 (40)	177.971 (39,8)
	Metabolizador rápido	6 (14,6)	160 (24)	121.160 (27,1)
CYP2C9	Metabolizador ultrarrápido	3 (7,3)	27 (4)	20.788 (4,7)
	Metabolizador intermedio	13 (31,7)	218 (33)	144.156 (32,3)
	Metabolizador normal	28 (68,3)	434 (65)	284.032 (63,6)
CYP2D6	Metabolizador intermedio	19 (46,3)	248 (37)	113.670 (25,4)*
	Metabolizador normal	20 (48,8)	351 (53)	167.876 (37,6)*
	Metabolizador pobre	1 (2,4)	34 (5)	23.220 (5,2)*
CYP3A5	Metabolizador ultrarrápido	1 (2,4)	19 (3)	<sup>1</sup>
	Metabolizador intermedio	5 (12,2)	125 (19)	5.683 (1,3)
	Metabolizador pobre	36 (87,8)	496 (74)	436.556 (97,6)
CYP4F2	Metabolizador intermedio	22 (53,7)		95.254 (21,3)**
	Metabolizador normal	16 (39)		217.127 (48,6)**
DPYD	Metabolizador pobre	3 (7,3)		
	Metabolizador intermedio	1 (2,4)	8 (1)	30.181 (6,8)
F5	Metabolizador normal	40 (97,6)	659 (99)	416.050 (93,2)
	Negativo (FVL)	41 (100)		
G6PD	Actividad normal	41 (100)		
HLA-A	Negativo	38 (92,7)		
	Positivo (HLA-A*31:01 het.)	3 (7,3)		
HLA-B	Negativo	37 (90,2)		
	Positivo (HLA-B*58:01 het.)	4 (9,8)		
NUDT15	Metabolizador normal	41 (100)		444.955 (99,4)
RYR1	Negativo (susceptibilidad de HM)	41 (100)	662 (99)	
	Función aumentada	1 (2,4)	158 (24)	120.720 (27)
	Función normal	16 (39)	495 (74)	171.380 (38,3)
SLCO1B1	Función normal; Función aumentada	10 (24,4)		
	Función pobre	1 (2,4)	14 (2)	10.304 (2,3)
	Función reducida	13 (31,7)		83.552 (18,7)
TPMT	Metabolizador intermedio	2 (4,9)	59 (9)	
	Metabolizador intermedio; Metabolizador pobre	5 (12,2)		
	Metabolizador normal	34 (82,9)	607 (91)	
UGT1A1	Metabolizador intermedio	17 (41,5)		204 (0)***
	Metabolizador normal	21 (51,2)		142.438 (31,8)***
	Metabolizador pobre	1 (2,4)		<sup>3</sup>
	Metabolizador rápido	1 (2,4)		<sup>3</sup>
VKORC1	NP c.-1639G>A	13 (31,7)	274 (41)	175.737 (39,3)
	hom. c.-1639G>A	5 (12,2)	88 (13)	62.474 (14)
	het. c.-1639G>A	23 (56,1)	305 (46)	209.357 (46,8)

FVL: factor V de Leiden; het.: portador heterocigoto; HM: hipertermia maligna; hom.: portador homocigoto; NP: no portador.

\*McInnes et al. no analizaron CNVs en CYP2D6, un 17,1% de la población estaba clasificada como metabolizadores intermedios. \*\*McInnes et al. agrupan metabolizadores intermedios y pobres. \*\*\*McInnes et al. reportan un 68,1% "no disponible" en la población.

**Figura 2.** Procesabilidad clínica de los alelos farmacogenéticos identificados según el fármaco.



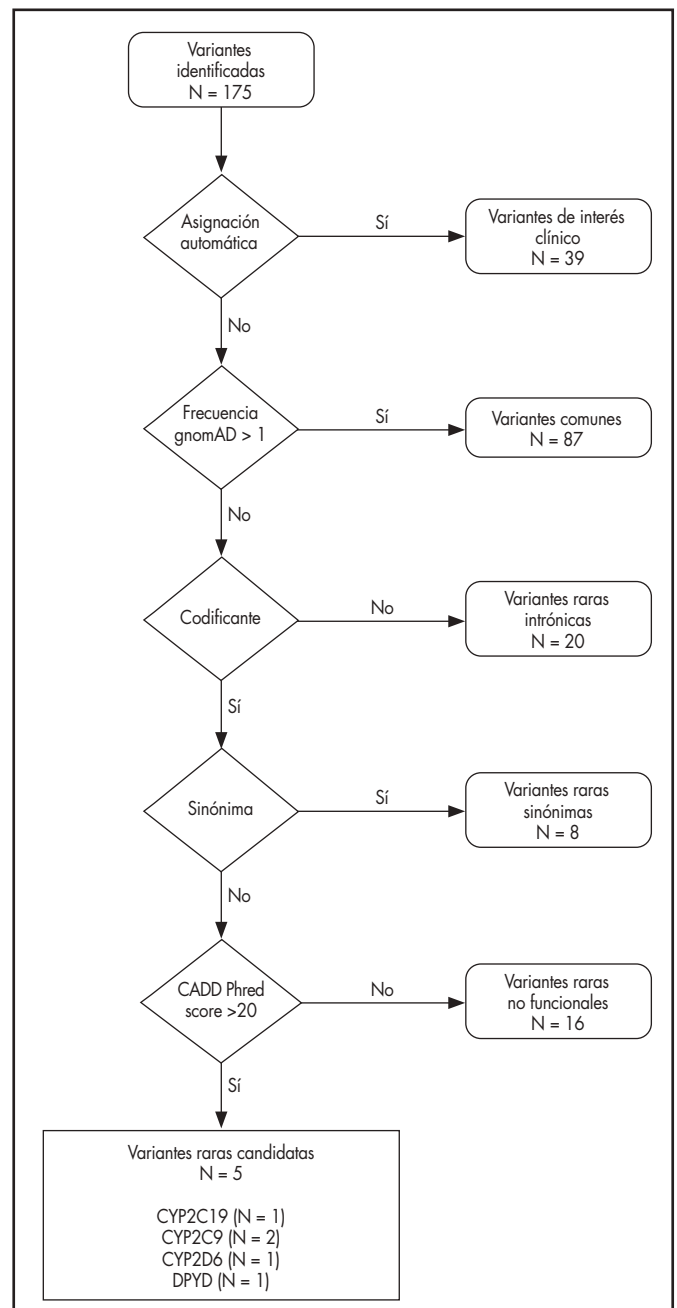
alguna variante genética identificada en la población. La figura 2 muestra la proporción de pacientes con variantes procesables en cada uno de los tratamientos incluidos en guías de práctica clínica.

Además de las variantes tipo SNVs e INDEls estudiadas habitualmente en la mayoría de las técnicas convencionales, en 14 muestras (34,15%) se han identificado CNVs en *CYP2D6*. 5 muestras portaban deleciones en heterocigosis (\*5), 3 muestras duplicaciones en heterocigosis (x2) y 7 muestras estructuras híbridas *CYP2D6/2D7* en tándem. Una de las muestras presentaba una deleción y un híbrido \*36, el resto de los híbridos identificados fueron de tipo \*68.

### Variantes candidatas identificadas

Mediante el análisis detallado en la figura 3 se identificaron cinco variantes en total no incluidas en los conjuntos de variantes clínicamente

**Figura 3.** Proceso bioinformático de filtrado de variantes candidatas potencialmente asociadas con un efecto funcional en la proteína.



procesables previamente descritas (11,4% del total de variantes clínicamente procesables y presentes en un 12,2% de los pacientes). Estas variantes son CYP2C19 p.Arg125His / c.374G>A, CYP2C9 p.Pro33Ser / c.97C>T y p.Val153Ala / c.458T>C, CYP2D6 p.Tyr355Cys / c.1064A>G y DPYD p.Lys259Glu / c.775A>G. En la tabla 3 del Anexo se ofrece una descripción más detallada de estas variantes incluyendo localización en el gen y frecuencia poblacional en la base de datos gnomAD.

## Discusión

Este artículo describe la prevalencia de variantes y alelos farmacogenéticos clínicamente procesables en los genes principales descritos en guías de práctica clínica y la prevalencia de nuevas variantes candidatas en estos mismos genes. El estudio se realizó empleando una plataforma farmacogenómica basada en tecnologías NGS de desarrollo propio que tiene el objetivo de dar soporte a estudios clínico-asistenciales, así como a estudios de investigación<sup>13</sup>. Se analizó una cohorte de 41 pacientes correspondiente a la población accesible de la que se disponía de los datos de secuenciación genómica realizados con esta plataforma. Los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama al inicio del tratamiento con quimioterapia adyuvante y neoadyuvante pueden constituir población adecuada como prueba de concepto de implementación asistencial, ya que en estos pacientes el estudio genético se puede protocolizar junto con el resto de las pruebas diagnósticas, y los resultados obtenidos de estos biomarcadores genómicos pueden modificar el manejo terapéutico posterior.

Este estudio ha puesto de manifiesto que las variantes farmacogenéticas de interés clínico en los genes clave son altamente prevalentes, y la mayoría de los individuos de la población estudiada tienen múltiples variantes clínicamente procesables. Esta alta prevalencia se describe también en trabajos anteriores al nuestro, como el de Van Driest *et al.*, que identifica una variante en casi todos los individuos estudiados (98%)<sup>26</sup>. El trabajo de Bush *et al.* realizado en la cohorte eMERGE empleando una plataforma NGS de captura (PGRNseq) identifica una o más variantes procesables nivel A (CPIC) en un 96,19% de todas las muestras, con una mediana de dos variantes procesables por individuo<sup>27</sup>. Por otro lado, el trabajo de McInnes *et al.* realizado sobre la cohorte de pacientes del biobanco del Reino Unido (UK Biobank) empleando un abordaje de genoma completo identifica una variante en un 99,5% de los individuos con una media de 3,7 genes con variantes clínicamente procesables por individuo<sup>7</sup>.

En la tabla 1 se puede observar que para algunos genes como *SLCO1B1* o *TPMT* se han identificado combinaciones de variantes para las cuales son posibles varias clasificaciones. Estos resultados ambiguos descritos previamente en la literatura y presentes en otras plataformas de análisis farmacogenético, se deben a que ciertas combinaciones de variantes funcionales pueden identificarse en el mismo alelo o en alelos diferentes afectando, por tanto, a uno de los alelos o a ambos alelos del gen<sup>21,23</sup>.

Las tecnologías de secuenciación masiva NGS permiten identificar variantes raras no descritas previamente y no incluidas en las plataformas de genotipado convencionales. Aunque estas variantes individualmente son muy raras, analizadas en conjunto pueden afectar a un gran número de individuos en la población<sup>6,8</sup>. El papel de estas variantes está muy poco estudiado en la literatura y la mayoría de la información disponible se basa en pruebas de concepto<sup>9,10</sup>. En nuestro estudio hemos identificado un total de cinco variantes candidatas en 41 pacientes, que corresponde a un 12,2% de los pacientes, mediante un algoritmo que tiene en cuenta la frecuencia alélica de la variante, localización en el gen, sentido y predicción bioinformática *in silico* (CADD). Se estima que el predictor bioinformático *in silico* utilizado CADD tiene una exactitud en las predicciones de alrededor del 84%<sup>28</sup>. Además de una puntuación CADD corregida por phred superior a 20, estas variantes están clasificadas como perjudiciales por al menos tres predictores bioinformáticos adicionales: SIFT, Poliphen-2 y DANN. La variante DPYD p.Lys259Glu / c.775A>G está recogida en la base de datos pharmVar pendiente de clasificar y, a excepción del resto de las variantes indicadas previamente, el predictor bioinformático Poliphen-2 la clasifica como benigna. Consideramos que estos resultados *in silico* no excluyen la realización de estudios de confirmación. En cuanto a su posible aplicación clínica, consideramos que es posible que estas

variantes produzcan una reducción de la actividad del gen, y los pacientes portadores pueden beneficiarse de un seguimiento más estrecho al prescribir un fármaco cuya respuesta pueda verse afectada por la misma. Por otro lado, el trabajo de McInnes *et al.* identificó que el 17% de la población estudiada es portadora de al menos una variante deletérea en uno de los 14 genes analizados en el trabajo que no está recogida en las definiciones alélicas existentes<sup>7</sup>. En nuestra población de tamaño limitado, la frecuencia de variantes raras posiblemente deletéreas frente a las ya establecidas fue bajo (5 frente a 39), frente a trabajos previos que indican que este número asciende a la mitad de las variantes totales<sup>27</sup>. Por último, la variación genética rara puede ser la pieza clave necesaria para aplicar la información de genes más conservados biológicamente, por ejemplo, genes que codifican dianas farmacológicas, ya que, en muchos de estos genes, las únicas variantes que se identifican son raras<sup>29</sup>.

Nuestro trabajo es uno de los primeros que analizan los resultados de implementación de una plataforma de secuenciación NGS orientada específicamente hacia la farmacogenómica para dar soporte a actividades asistenciales y de investigación. Además de nuestro trabajo, la red PGRN (Pharmacogenomics Research Network) desarrolló una plataforma similar llamada PGRNseq de manera colaborativa entre varios centros estadounidenses incluidos en el proyecto de implementación de secuenciación farmacogenómica eMERGE-PGX<sup>11,27</sup>. Para el éxito de estos proyectos se hacen necesarios abordajes multicéntricos que permitan generar una base de conocimiento amplia. Esperamos que más centros puedan incorporarse a esta iniciativa y beneficiarse del uso de esta plataforma a nivel asistencial e investigador.

Consideramos que en la selección del abordaje tecnológico para la implementación de la farmacogenética deben tenerse en cuenta numerosos factores, en su mayoría dependientes de los medios y recursos del laboratorio de biología molecular del centro. Asimismo, consideramos que las diferentes tecnologías son complementarias y se deben priorizar unas u otras dependiendo del escenario clínico. Una descripción detallada de las tecnologías para farmacogenética se puede encontrar en la revisión de van der Lee *et al.*<sup>6</sup>. El Anexo incluye una exposición más detallada de los motivos de selección del abordaje tecnológico.

Las limitaciones principales de nuestro estudio son el escaso tamaño de muestra empleado y la ausencia de validación de los hallazgos genómicos identificados, ya sea mediante estudios funcionales moleculares *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*, así como la validación posterior de la correlación genotipo-fenotipo en los pacientes estudiados. Otra de las limitaciones de este trabajo es que no se ha recogido el tratamiento farmacológico que reciben o recibieron los pacientes y que podría estar afectado por los alelos farmacogenéticos identificados. Tampoco se ha realizado una intervención sobre la prescripción, ni se han recogido los resultados en salud para evaluar intervenciones terapéuticas a realizar y relevancia clínica de las mismas. Si bien no es uno de los objetivos del estudio y el impacto clínico de los alelos farmacogenéticos estudiados está bien descrito en la literatura, consideramos que es un dato interesante que aportaría información valiosa para validar clínicamente la plataforma. Se estima que aproximadamente un 24% de la población general recibe algún fármaco afectado por su genotipo<sup>7</sup>, pero esta prevalencia podría ser superior en pacientes con las características que tienen los incluidos en nuestro estudio.

## Financiación

Este trabajo está financiado en el marco de ayuda para la investigación en farmacia hospitalaria All SEFF.

## Agradecimientos

Al personal del Servicio de Farmacia del Hospital A Coruña, que ha contribuido a la atención de los pacientes de este estudio, en especial Teresa Calleja Chuclá, María Mateos Salvador y Elena Fernández Gabriel.

Al personal de Health in Code, que ha contribuido al procesamiento y análisis de las muestras, en especial a los siguientes equipos. Farmacogenética: Sara Santana, Maite García, Iria Gómez y Rosalía Peteiro. Calidad: Dolores Salvado. Laboratorio: Lisi Santiago, Isaac Rosa, Raquel Calvo, Marta Neira, M<sup>o</sup> del Pilar González y Luis Santomé. Bioinformática:



Andrea Grana, Roberto Noya, Pablo García, Pablo Cabaleiro y David de Uña.

## Conflicto de interés

Luis Ramudo Cela pertenece al comité científico de Health in Code. El resto de los autores declaran que no existen conflictos de interés.

## Aportación a la literatura científica

Se evidencia la utilidad asistencial de implementar procesos farmacogenómicos con tecnologías de secuenciación de nueva generación para la identificación de variantes clínicamente procesables comunes y raras no estudiadas en abordajes convencionales.

## ANEXO 1

### Exposición de la selección del abordaje tecnológico

Consideramos que en la selección del abordaje tecnológico para la implementación de la farmacogenética deben tenerse en cuenta numerosos factores, en su mayoría dependientes de los medios y recursos del laboratorio de biología molecular del centro. Asimismo, consideramos que las diferentes tecnologías son complementarias y se deben priorizar unas u otras dependiendo del escenario clínico.

Nuestro centro disponía de la tecnología previamente NGS implementada para estudios diagnósticos y contaba con un gran volumen de muestras previo al desarrollo del panel de farmacogenética empleado en este estudio. Además, el equipo de biólogos moleculares, informáticos y médicos implicados contaban con experiencia en el desarrollo de paneles "a medida", bases de datos y algoritmos bioinformáticos propios. Esto nos permitió, por un lado, un desarrollo a través de procesos NGS más sencillo y, por otro, adquirir reactivos asequibles debido al alto volumen de trabajo. Además, la posibilidad de combinar muestras farmacogenéticas y diagnósticas en un mismo lote o *pool* de secuenciación permite trabajar con lotes pequeños de muestras farmacogenéticas sin necesidad de acumulación de muestras (que es una limitación importante del uso de procesos dedicados y es especialmente importante en las tecnologías *array* rPCR que adolecen de volúmenes bajos de muestras). Aunque el coste por muestra teórico de un *array* rPCR frente a NGS suele ser inferior, al tener en cuenta factores como la amortización de nuevos equipos, desarrollo de nuevos flujos de trabajo, el sobrecoste de la personalización del *array* y la necesidad de realizar lotes más numerosos de muestras, la implementación de esta tecnología en nuestro centro presentaba más desventajas que la adaptación de los procesos NGS ya

implementados. Los nuevos sistemas de automatización (robotización como Magnis NGS Prep System o Bravo Automated Liquid Handling Platform de Agilent®) de procesos permiten reducir los tiempos de preparación NGS en laboratorio húmedo hasta a 48 horas. Los tiempos medios de respuesta NGS en nuestro centro son de 3-5 semanas desde el arribo de la muestra (incorporando el proceso bioinformático de datos e informe clínico). Los escenarios clínicos de urgencia (por ejemplo, estudio *DPYD* previo al tratamiento con fluoropirimidinas) pueden abordarse con tecnologías complementarias más dirigidas como secuenciación Sanger o rPCR de baja escala.

Los paneles NGS que incluyen un *set* de genes de interés no precisan de una actualización del diseño tras la publicación de nuevas variantes de interés en esos mismos genes, mientras que las tecnologías dirigidas requieren actualizar el diseño para cualquier variante puntual no incluida, o bien complementar el estudio con una técnica adicional.

Entre las fortalezas de la plataforma cabe destacar que el laboratorio dispone de acreditación UNE-EN ISO 15189 y CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) otorgada por el CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) ambas con alcance para farmacogenética mediante NGS. Además, se ha validado en diferentes estudios intercomparativos en distintas regiones geográficas CAP (College of American Pathologists), EMQN (European Molecular Genetics Quality Network) y SEFF PT (Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica Proficiency Testing). La plataforma desarrollada puede emplearse en otros centros que deseen externalizar el proceso o, alternativamente, se puede implementar en otros centros que dispongan del equipamiento.

**Tabla 1.** Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS	
Abacavir	HLA-B	Positivo *57:01	Sí	Sí		
		Negativo 15:01	No	No		
Acenocumarol	VKORC1	het. c.-1639G>A		Sí		
		hom. c.-1639G>A		Condiciona		
		NP c.-1639G>A		Condiciona		
Alopurinol	HLA-B	Negativo *58:01	No			
		Positivo *58:01	Sí			
Amitriptilina	CYP2C19	IM	Condiciona			
		NM	No			
		PM	Sí			
		RM	Sí			
	CYP2D6	UM	Sí			
		IM	Sí		Sí	
		NM	No		No	
		PM	Sí		Sí	
		UM	Sí		Sí	
Anticonceptivos estrogénicos sistémicos	F5	Negativo FVL		No		
		Positivo FVL		Sí		

**Tabla 1 (cont.).** Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS
Aripiprazol	CYP2D6	IM		Condiciona	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condiciona	
Atazanavir	UGT1A1	IM	Condiciona		
		NM	No		
		PM	Sí		
Atomoxetina	CYP2D6	IM	Condiciona	Condiciona	
		NM	Condiciona	No	
		PM	Condiciona	Sí	
		UM	Condiciona	Condiciona	
Atorvastatina	SLCO1B1	DF		Sí	
		NF		No	
		PF		Sí	
Azatioprina	NUDT15	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
	TPMT	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
Brexiprazol	CYP2D6	IM		Condiciona	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condiciona	
Capecitabina	DPYD	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
Carbamazepina	HLA-A	Negativo 31:01	No		No
		Positivo 31:01	Sí		Sí
	HLA-B	Negativo *15:02	No		No
		Positivo *15:02	Sí		Sí
Celecoxib	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
Citalopram	CYP2C19	IM	Condiciona	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Sí	Condiciona	
		UM	Sí	Condiciona	
Clomipramina	CYP2C19	IM	Condiciona	Condiciona	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Condiciona	
		RM	Sí	Sí	
	CYP2D6	UM	Sí	Sí	
		IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	

**Tabla 1 (cont.).** Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS
Clopidogrel	CYP2C19	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Condicional	Condicional	
		UM	Condicional	Condicional	
Codeína	CYP2D6	IM	Sí	Condicional	No
		NM	No	No	No
		PM	Sí	Sí	Sí
		UM	Sí	Sí	Sí
Desflurano	CACNA1S	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
	RYR1	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
Desipramina	CYP2D6	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
		UM	Sí		
Dexlansoprazol	CYP2C19	IM	Sí		
		NM	Sí		
		PM	Sí		
		RM	Sí		
		UM	Sí		
Doxepin	CYP2C19	IM	Condicional		
		NM	No		
		PM	Sí		
		RM	Sí		
	CYP2D6	UM	Sí		
		IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
Efavirenz	CYP2B6	UM	Sí	Condicional	
		IM	Sí	Condicional	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Condicional	Condicional	
Eliglustat	CYP2D6	UM	Condicional	Condicional	
		IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	
Enflurano	CYP2D6	UM		Sí	
		IM		No	
		NM		Sí	
		PM		Sí	
Escitalopram	CYP2C19	UM	Sí	Sí	
		IM	Condicional	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
Escitalopram	CYP2C19	RM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	
		IM	Condicional	Sí	
		NM	No	No	

**Tabla 1 (cont.).** Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS
Fenitoína	CYP2C9	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
	HLA-B	Negativo *15:02	No		
Positivo *15:02		Sí			
Fenprocumon	VKORC1	het. c.-1639G>A		No	
		hom. c.-1639G>A		Sí	
		NP c.-1639G>A		Sí	
Flecainida	CYP2D6	IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condicional	
Flucitosina	DPYD	IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	
Flucloxacilina	HLA-B	Negativo *57:01		No	
		Positivo *57:01		Sí	
Fluorouracilo	DPYD	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
Flurbiprofeno	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
Fluvoxamina	CYP2D6	IM	Condicional		
		NM	No		
		PM	Sí		
		UM	Condicional		
Fosfenitoína	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
	HLA-B	Negativo *15:02	No		
Positivo *15:02		Sí			
Haloperidol	CYP2D6	IM		Condicional	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condicional	
Halotano	CACNA1S	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
	RYR1	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
Hidrocodona	CYP2D6	IM	Condicional		
		NM	No		
		PM	Condicional		
		UM	Condicional		
Ibuprofeno	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		

**Tabla 1 (cont.).** Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS
Imipramina	CYP2C19	IM	Condicional	Condicional	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Sí	Condicional	
	CYP2D6	UM	Sí	Condicional	
		IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
Irinotecán	UGT1A1	PM	Sí	Sí	
		IM		No	
		NM		No	
	PM		Sí		
Isoflurano	CACNA1S	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
	RYR1	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
Lansoprazol	CYP2C19	IM	Sí	Condicional	
		NM	Sí	No	
		PM	Sí	Condicional	
		RM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	
Lornoxicam	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
Meloxicam	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
Mercaptopurina	NUDT15	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
	TPMT	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
Metoprolol	CYP2D6	IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Sí	
Metoxiflurano	CACNA1S	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
	RYR1	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
Nortriptilina	CYP2D6	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	
Omeprazol	CYP2C19	IM	Sí	Condicional	
		NM	Sí	No	
		PM	Sí	Condicional	
		RM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	

**Tabla 1 (cont.).** Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS
Ondansetrón	CYP2D6	IM	Condiciona		
		NM	No		
		PM	Condiciona		
		UM	Sí		
Oxcarbazepina	HLA-B	Negativo * 15:02	No		
		Positivo * 15:02	Sí		
Pantoprazol	CYP2C19	IM	Sí	Condiciona	
		NM	Sí	No	
		PM	Sí	Condiciona	
		RM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	
Paroxetina	CYP2D6	IM	Condiciona	Condiciona	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Condiciona	
		UM	Sí	Sí	
Pimozida	CYP2D6	IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condiciona	
Piroxicam	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
Propafenona	CYP2D6	IM		Condiciona	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condiciona	
Rasburicasa	G6PD	DA	Sí		
		NA	No		
		VA	Condiciona		
Risperidona	CYP2D6	IM		Condiciona	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Sí	
Sertralina	CYP2C19	IM	Condiciona	Condiciona	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Condiciona	Condiciona	
		UM	Condiciona	Condiciona	
Sevoflurano	CACNA1S	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
	RYR1	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
Simvastatina	SLCO1B1	DF	Sí	Sí	
		NF	No	No	
		PF	Sí	Sí	
Siponimod	CYP2C9	IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	

**Tabla 1 (cont.).** Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS	
Succinilcolina	CACNA1S	Negativo HM	No			
		Positivo HM	Sí			
	RYR1	Negativo HM	No			
		Positivo HM	Sí			
Tacrolimus	CYP3A5	IM	Sí	Sí		
		NM	Sí	Sí		
		PM	No	No		
Tamoxifeno	CYP2D6	IM	Sí	Sí	Sí	
		NM	No	No	No	
		PM	Sí	Sí	Sí	
		UM	Condicional	Condicional	Condicional	
Tenoxicam	CYP2C9	IM	Sí			
		NM	No			
		PM	Sí			
Tioguanina	NUDT15	IM	Sí	Sí		
		NM	No	No		
		PM	Sí	Sí		
	TPMT	IM	Sí	Sí	Sí	
		NM	No	No	No	
		PM	Sí	Sí	Sí	
Tramadol	CYP2D6	IM	Condicional	Condicional		
		NM	No	No		
		PM	Sí	Condicional		
		UM	Sí	Sí		
Trimipramina	CYP2C19	IM	Condicional			
		NM	No			
		PM	Sí			
		RM	Sí			
	CYP2D6	UM	Sí			
		IM	Sí			
		NM	No			
Tropisetrón	CYP2D6	PM	Sí			
		UM	Condicional			
		IM	Sí			
		NM	No			
Venlafaxina	CYP2D6	PM	Sí	Sí		
		UM	Condicional	Condicional		
		IM	Condicional	Condicional		
		NM	No	No		
Voriconazol	CYP2C19	PM	Sí	Sí		
		RM	Sí	Sí		
		UM	Sí	Sí		
		IM	Sí	Sí		

**Tabla 1 (cont.).** Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS	
Warfarina	CYP2C9	IM	Sí	Sí	Sí	
		NM	Sí	No	Sí	
		PM	Sí	Sí	Sí	
	CYP4F2	IM	Sí			
		NM	No			
		PM	Sí			
	VKORC1	het. c.-1639G>A	Sí		No	Sí
hom. c.-1639G>A		Sí		Sí	Sí	
NP c.-1639G>A		Sí		Sí	Sí	
Zuclopentixol	CYP2D6	IM		Sí		
		NM		No		
		PM		Sí		
		UM		Condicional		

CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; CPNDS: Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety; DA: actividad reducida; DF: función reducida; DPWG: Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy-Pharmacogenetics Working Group; FVL: factor V de Leiden; het.: heterocigosis; HM: hipertermia maligna; hom.: homocigosis; IF: función aumentada; IM: metabolizador intermedio; NA: actividad normal; NF: función normal; NM: metabolizador normal; NP: no portador; PF: función pobre; PM: metabolizador pobre; RM: metabolizador rápido; UM: metabolizador ultrarrápido; VA: actividad variable.

Clasificación de procesabilidad clínica. No procesable: no portador de alelos farmacogenéticos. Condicional: existe un alelo farmacogenético que altera la actividad de la enzima o proteína codificada, pero la modificación de la prescripción está sujeta a la presencia concomitante de otros factores de riesgo como patologías, uso de altas dosis, uso crónico del tratamiento, etc., o bien no se dispone de información suficiente y las guías recomiendan monitorización estrecha. Procesable: las guías recomiendan modificación de la dosis o selección de un tratamiento alternativo en portadores sin otros factores de riesgo.

**Tabla 2.** Genotipos identificados y frecuencia en la población de estudio agrupados por gen y fenotipo

Gen	Fenotipo	Genotipo	Núm. (%)
CACNA1S	Negativo	No portador variante riesgo HM (rs1800559, rs772226819)	41 (100)
			41 (100)
CYP2B6	Metabolizador intermedio	*14/*6A	1 (2,4)
		*1A/*6A; *4A/*9A	7 (17,1)
		*1A/*7A; *5A/*6A	1 (2,4)
		*4A/*9A; *1A/*6A	4 (9,8)
		*5A/*6A; *1A/*7A	1 (2,4)
	Metabolizador normal	*6A/*6A	1 (2,4)
		*1A/*1A	14 (34,1)
		*1A/*2A	3 (7,3)
		*1A/*5A	3 (7,3)
		*5A/*5A	1 (2,4)
Metabolizador rápido	*1A/*4A	2 (4,9)	
	*22A/*5A	1 (2,4)	
	*2A/*4A	1 (2,4)	
	*4A/*5A	1 (2,4)	
CYP2C19	Metabolizador intermedio	*17/*2A	1 (2,4)
		*1A/*2A	9 (22)
	Metabolizador normal	*1A/*2B	4 (9,8)
		*1A/*1A	18 (43,9)
		*1A/*17	6 (14,6)
Metabolizador ultrarrápido	*17/*17	3 (7,3)	
CYP2C9	Metabolizador intermedio	*1/*2	7 (17,1)
		*1/*3	6 (14,6)
	Metabolizador normal	*1/*1	28 (68,3)



**Tabla 2 (cont.).** Genotipos identificados y frecuencia en la población de estudio agrupados por gen y fenotipo

Gen	Fenotipo	Genotipo	Núm. (%)
CYP2D6	Metabolizador intermedio	*10A/*5	1 (2,4)
		*1A/*3A	1 (2,4)
		*1A/*4A	6 (14,6)
		*1A/*5	2 (4,9)
		*2A/*4A	7 (17,1)
		*2A/*5	1 (2,4)
	Metabolizador normal	*4A/*41	1 (2,4)
		*1A/*1A	5 (12,2)
		*1A/*2A	9 (22)
		*1A/*41	2 (4,9)
		*2A/*41	1 (2,4)
		*2A/*9	1 (2,4)
	Metabolizador pobre	*2Ax2/*4A	2 (4,9)
Metabolizador ultrarrápido	*6A/*5	1 (2,4)	
CYP3A5	Metabolizador intermedio	*1Ax2/*1A	1 (2,4)
	Metabolizador pobre	*1A/*3C	5 (12,2)
		*3C/*3C	35 (85,4)
CYP4F2	Metabolizador intermedio	*3C/*6	1 (2,4)
		*1/*3	10 (24,4)
		*2/*3	11 (26,8)
	Metabolizador normal	*3/*3	1 (2,4)
		*1/*1	16 (39)
		*2+3/*2+3	2 (4,9)
Metabolizador pobre	*2+3/*3	1 (2,4)	
	Metabolizador intermedio	*1/c.1905+1G>A (*2A)	1 (2,4)
Metabolizador normal		*1/*1	40 (97,6)
DPYD	Negativo	No portador FVL	41 (100)
G6PD	Actividad normal	B (hemicigosis)	1 (2,4)
		B (homocigosis)	40 (97,6)
HLA-A	Negativo	c.*66A= (rs1061235-A)/c.*66A= (rs1061235-A)	38 (92,7)
	Positivo (HLA-A*31:01 het.)	c.*66A= (rs1061235-A)/c.*66A>T (rs1061235-T) (*31:01)	3 (7,3)
HLA-B	Negativo	B*07:02:01/B*35:08:01	1 (2,4)
		B*07:02:01/B*37:01:01	1 (2,4)
		B*07:02:01/B*38:01:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*14:02:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*15:01:01:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*18:01:01:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*35:08:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*44:02:01:01	1 (2,4)
		B*13:02:01/B*14:02:01	1 (2,4)
		B*15:01:01:01/B*49:01:01	1 (2,4)
		B*15:16:01/B*44:03:01	1 (2,4)
		B*18:01:01:01/B*53:01:01	1 (2,4)
		B*35:01:01:01/B*14:02:01	1 (2,4)
		B*35:01:01:01/B*18:01:01:01	1 (2,4)
		B*40:02:01/B*14:02:01	1 (2,4)
		B*40:02:01/B*55:01:01	2 (4,9)
B*40:04/B*14:02:01	1 (2,4)		

**Tabla 2 (cont.).** Genotipos identificados y frecuencia en la población de estudio agrupados por gen y fenotipo

Gen	Fenotipo	Genotipo	Núm. (%)
HLA-B	Negativo	B*41:01/B*44:03:01	1 (2,4)
		B*44:02:01:01/B*15:16:01	1 (2,4)
		B*44:02:01:01/B*18:01:01:01	1 (2,4)
		B*44:02:01:01/B*27:02:01	1 (2,4)
		B*44:02:01:01/B*51:01:07	1 (2,4)
		B*44:03:01/B*44:02:01:01	1 (2,4)
		B*44:03:01/B*49:01:01	1 (2,4)
		B*44:03:01/B*51:01:01	1 (2,4)
		B*49:01:01/B*49:01:01	1 (2,4)
		B*49:01:01/B*51:01:01	1 (2,4)
		B*49:01:01/B*55:01:01	2 (4,9)
		B*50:01:01/B*51:01:01	1 (2,4)
		B*51:01:01/B*35:01:01:01	1 (2,4)
		B*51:01:01/B*40:02:01	1 (2,4)
		B*51:01:01/B*44:02:01:01	1 (2,4)
		B*51:01:01/B*50:01:01	1 (2,4)
	B*53:01:01/B*38:01:01	1 (2,4)	
	B*55:01:01/B*15:16:01	1 (2,4)	
	Positivo (HLA-B*58:01 het.)	B*13:02:01/B*58:01:01	1 (2,4)
		B*37:01:01/B*58:01:01	1 (2,4)
B*44:02:01:01/B*58:01:01		1 (2,4)	
B*58:01:01/B*27:05:02		1 (2,4)	
NUDT15	Metabolizador normal	*1A/*1A	41 (100)
RYR1	Negativo	No portador de variantes de riesgo de HM	41 (100)
SLCO1B1	Función aumentada	*14/*1B	1 (2,4)
	Función normal	*1A/*1A	2 (4,9)
		*1A/*1B	11 (26,8)
		*1A/*21	3 (7,3)
		*1B/*21	1 (2,4)
		*1A/*14; *1B/*4	1 (2,4)
	Función normal; Función aumentada	*1B/*4; *1A/*14	8 (19,5)
	Función pobre	*15/*5	1 (2,4)
	Función reducida	*14/*15	2 (4,9)
		*14/*17	1 (2,4)
*14/*5; *15/*4		1 (2,4)	
*15/*1B		1 (2,4)	
*15/*4; *14/*5		1 (2,4)	
*1A/*15; *1B/*5		1 (2,4)	
*1A/*17; *21/*5		1 (2,4)	
*1A/*5		3 (7,3)	
*1B/*5; *1A/*15		2 (4,9)	
Metabolizador intermedio	*1/*2	2 (4,9)	
TPMT	Metabolizador intermedio; Metabolizador pobre	*1/*3A; *3B/*3C	3 (7,3)
		*3B/*3C; *1/*3A	34 (82,9)
	Metabolizador normal	*1/*1	2 (4,9)

**Tabla 2 (cont.).** Genotipos identificados y frecuencia en la población de estudio agrupados por gen y fenotipo

Gen	Fenotipo	Genotipo	Núm. (%)
UGT1A1	Metabolizador intermedio	*1/*28+60; *28/*60	2 (4,9)
		*1/*28+60+93; *28+60/*93	4 (9,8)
		*28/*60; *1/*28+60	1 (2,4)
		*28+60/*93; *1/*28+60+93	5 (12,2)
		*28+60+93/*60	5 (12,2)
		*1/*1	13 (31,7)
VKORC1	Metabolizador normal	*1/*60	8 (19,5)
	Metabolizador pobre	*28+60+93/*28+60+93	1 (2,4)
	Metabolizador rápido	*1/*36+60; *36/*60	1 (2,4)
	Sensibilidad normal a cumarínicos	No portador c.-1639G>A (rs9923231)	13 (31,7)
	Sensibilidad muy aumentada a cumarínicos	Portador homocigoto c.-1639G>A (rs9923231)	5 (12,2)
	Sensibilidad aumentada a cumarínicos	Portador heterocigoto c.-1639G>A (rs9923231)	23 (56,1)

FVL: factor V de Leiden; het.: heterocigosis; HM: hipertermia maligna; hom.: homocigosis.  
El alelo B en el gen *G6PD* corresponde al alelo de referencia salvaje o *wildtype*.

**Tabla 3.** Variantes genéticas identificadas, frecuencia en la población de estudio y otros datos asociados

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
CYP2B6	NP_000758.1.p.(Leu238=)	NM_000767.4.c.714G>A	NC_000019.9.g.41515192G>A	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,031	0,0891	0,3094	0,0891	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1.p.(Pro72=)	NM_000767.4.c.216G>C	NC_000019.9.g.41509950G>C	Coding exon	Synonymous	NO	NO	3,718	5,043	4,9602	5,0489	4	9,756097561	0	2,43902439	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Arg140Gln	NM_000767.4.c.419G>A	NC_000019.9.g.41510286G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	20,9	0,3455	0,3428	0,3357	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Arg22Cys	NM_000767.4.c.64C>T	NC_000019.9.g.41497274C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	17,44	4,896	4,8301	4,8903	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Arg487Cys	NM_000767.4.c.1459C>T	NC_000019.9.g.41522715C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,31	9,0906	8,7843	8,9391	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Gln172His	NM_000767.4.c.516G>T	NC_000019.9.g.41512841G>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	27,319	27,0857	27,4879	14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
CYP2B6	NP_000758.1.p.Gln211Leu	NM_000767.4.c.62A>T	NC_000019.9.g.41497272A>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,117	0,3857	0,4042	0,3846	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Lys262Arg	NM_000767.4.c.785A>G	NC_000019.9.g.41515263A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	5,6317	14,7183	5,6317	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Lys611Thr	NM_000767.4.c.182A>C	NC_000019.9.g.41509916A>C	Coding exon	Nonsynonymous	YES	NO	15,67	0,0017	0,0032	0,0017	20	48,7804878	5	12,19512195	18,29268293
CYP2B6		NM_000767.4.c.1153-9C>T	NC_000019.9.g.41518570C>T	Intron		YES	NO	1,345	0,019	0,0163	0,019	20	48,7804878	5	12,19512195	18,29268293
CYP2B6		NM_000767.4.c.1294-53C>T	NC_000019.9.g.41518773C>T	Intron		NO	NO	1,133	26,6997	31,6893	2	4,87804878	0	1,219512195		
CYP2B6		NM_000767.4.c.334-34T>G	NC_000019.9.g.41510102T>G	Intron		NO	NO	11,39	0,0009	0,3152	21	51,2195122	16	39,02439024	32,31707317	
CYP2B6		NM_000767.4.c.335-14C>G	NC_000019.9.g.41510188C>G	Intron		NO	NO	6,01	0,2709	0,2791	0,2641	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6		NM_000767.4.c.485-1007C>G	NC_000019.9.g.41511803C>G	Intron		NO	NO	9,023	28,318	29,1334	1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2B6		NM_000767.4.c.485-18C>T	NC_000019.9.g.41512792C>T	Intron		NO	NO	4,528	33,5284	33,1657	33,3375	21	51,2195122	16	39,02439024	32,31707317
CYP2B6		NM_000767.4.c.646-17C>T	NC_000019.9.g.41515107C>T	Intron		NO	NO	4,245	1,8462	1,7689	2,0419	6	14,63414634	0	3,658536585	
CYP2B6		NM_000767.4.c.822+183G>A	NC_000019.9.g.41515483G>A	Intron		NO	NO	2,561	68,8008	76,1581	14	34,14634146	0	8,536585366		
CYP2B6		NM_000767.4.c.822+40A>T	NC_000019.9.g.41515340A>T	Intron		NO	NO	2,446			1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2B6		NM_000767.4.c.822+50G>A	NC_000019.9.g.41515350G>A	Intron		NO	NO	5,156	1,3805	0,2056	1,3805	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6		NM_000767.4.c.823-197T>C	NC_000019.9.g.41515702T>C	Intron		NO	NO	1,759	66,5122	73,4824	6	14,63414634	0	3,658536585		
CYP2B6		NM_000767.4.c.82T>C	NC_000019.9.g.41497129T>C	Intron		NO	YES		1,6546	1,6374	14	34,14634146	0	8,536585366		
CYP2C19	NP_000760.1.p.(Pro227=)	NM_000769.2.c.681G>A	NC_000010.10.g.96541616G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	5,686	18,5627	17,4893	18,7069	14	34,14634146	0	8,536585366	
CYP2C19	NP_000760.1.p.(Pro33=)	NM_000769.2.c.99T>C	NC_000010.10.g.96522561T>C	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,096	7,8891	7,6424	7,9405	6	14,63414634	0	3,658536585	
CYP2C19	NP_000760.1.p.(Val330=)	NM_000769.2.c.990C>T	NC_000010.10.g.96602622C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	7,62	18,3515	17,7101	18,501	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1.p.Arg125His	NM_000769.2.c.374G>A	NC_000010.10.g.96535189G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	23	0,0297	0,0343	0,0297	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1.p.Gln92Asp	NM_000769.2.c.276G>C	NC_000010.10.g.96534922G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,026	2,3597	2,2587	2,3019	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1.p.Ile222Val	NM_000769.2.c.664A>G	NC_000010.10.g.96541599A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,02			1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2C19	NP_000760.1.p.Val331Ile	NM_000769.2.c.991G>A	NC_000010.10.g.96602623G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,001	6,2417	5,9734	6,1866	7	17,07317073	0	4,268292683	
CYP2C19		NM_000769.2.c.332-23A>G	NC_000010.10.g.96535124A>G	Intron		NO	NO	5,31	18,6267	17,9538	18,7942	7	17,07317073	3	7,317073171	7,926829268
CYP2C19		NM_000769.2.c.-806C>T	NC_000010.10.g.96521657C>T	Intron		NO	YES		20,5184	15,3155	13	31,70731707	0	7,926829268		
CYP2C19		NM_000769.2.c.820-51C>G	NC_000010.10.g.96580202C>G	Intron		NO	NO	1,805	18,6111	17,9388	18,7809	3	7,317073171	1	2,43902439	3,048780488
CYP2C9	NP_000762.2.p.(Gly475=)	NM_000771.3.c.1425A>T	NC_000010.10.g.96748737A>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,01	6,3769	6,1589	6,3181	29	70,73170732	0	17,68292683	
CYP2C9	NP_000762.2.p.(Phe267=)	NM_000771.3.c.801C>T	NC_000010.10.g.96709023C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	15,43	0,0812	0,0831	0,0811	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2C9	NP_000762.2.p.Arg144Cys	NM_000771.3.c.430C>T	NC_000010.10.g.96702047C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	29,1	9,1435	9,0956	8,971	13	31,70731707	0	7,926829268	













**Tabla 3 (cont.). Variantes genéticas identificadas, frecuencia en la población de estudio y otros datos asociados**

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPlicing REGION	N DATASET	CADD PHRED	EXAC FREQ	GNOMAD FREQ	DBSNP FREQ	NUMBER HETEROZYGOTES	NUMBER HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES FREQ	ALLELE FREQ
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr140Phe	NM_005514.7:c.419A>T	NC_000006.11:g.31324144T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	20,1943	19,0754	20,3351	13	2	4,87804878	10,36585366
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr140Ser	NM_005514.7:c.419A>C	NC_000006.11:g.31324144T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	19,2367	22,2731	19,5806	1	1	2,43902439	1,829268293
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr195His	NM_005514.7:c.583T>C	NC_000006.11:g.31323980A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	4,606	7,0066	7,5071		1	1	2,43902439	1,829268293
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr33Asp	NM_005514.7:c.97T>G	NC_000006.11:g.31324711A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,01	4,63	5,8449		8	0	19,51219512	4,87804878
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr33His	NM_005514.7:c.97T>C	NC_000006.11:g.31324711A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,027	16,8116	17,1135		20	2	4,87804878	14,63414634
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr91*	NM_005514.7:c.273C>G	NC_000006.11:g.31324535G>C	Coding exon	Nonsense	NO	YES	35	0,001	0,0004	99,602	3	0	7,317073171	1,829268293
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr91_Lys92insMet	NM_005514.7:c.274_275insTGA	NC_000006.11:g.31324534_31324535insCAT	Coding exon	Insertion	NO	YES	7,12	3,8577	2,7891		15	3	36,58536585	12,80487805
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr91Asn	NM_005514.7:c.271T>I	NC_000006.11:g.31324537A>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,907	0,0011	0,0038	99,5942	2	0	4,87804878	1,219512195
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr91Cys	NM_005514.7:c.272A>G	NC_000006.11:g.31324536T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,514	14,551	15,5791	36,6813	13	2	4,87804878	10,36585366
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr91Phe	NM_005514.7:c.272A>T	NC_000006.11:g.31324536T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	8,641	29,4641	29,7045	18,8898	1	0	2,43902439	0,609756098
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr91Ser	NM_005514.7:c.272A>C	NC_000006.11:g.31324536T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	8,067	31,3427	34,5332	9,8243	13	2	4,87804878	10,36585366
HLA-B	NP_005505.2:p.Val127Leu	NM_005514.7:c.379G>C	NC_000006.11:g.31324184C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,011	4,683	10,0588	94,1052	9	6	14,63414634	12,80487805
HLA-B	NP_005505.2:p.Val272Met	NM_005514.7:c.814G>A	NC_000006.11:g.31323175C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	25,7	0,0058	0,0011		9	6	14,63414634	12,80487805
HLA-B	NP_005505.2:p.Val30Ile	NM_005514.7:c.916G>A	NC_000006.11:g.31322980C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,039	44,7249	44,0241		6	0	14,63414634	3,658536585
HLA-B	NP_005505.2:p.Val36Met	NM_005514.7:c.106G>A	NC_000006.11:g.31324702C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	17,12	49,5751	57,0086		17	5	12,19512195	16,46341463
HLA-B	NP_005505.2:p.Val9Leu	NM_005514.7:c.25G>C	NC_000006.11:g.31324911C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	9,781	7,8903	9,3882	91,0713	3	38	92,68292683	48,17073171
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+27_*4+34delTGGGGTGG	NC_000006.11:g.31322224_31322231delACCCACC	Intron		NO	YES	3,004	4,2482	1,3615	4,4417	1	0	2,43902439	0,609756098
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+27delT	NC_000006.11:g.31322229delA	Intron		NO	YES	0,02	0,0011	0,0886	0,0011	5	0	12,19512195	3,048780488
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+27T>C	NC_000006.11:g.31322229A>G	Intron		NO	YES	0,159	19,4564	20,1396		12	1	29,26829268	8,536585366
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+32_*4+35delTTGGC	NC_000006.11:g.31322221_31322224delGCCA	Intron		NO	YES	3,238	14,2031	16,9559	20,8299	6	0	14,63414634	3,658536585
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+32_*4+42delTTGCGGGTCTG	NC_000006.11:g.31322215_31322225delAGACCCGCCAC	Intron		NO	YES	3,12				17	5	12,19512195	16,46341463
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+32_*4+43delTTGCGGGTCTG	NC_000006.11:g.31322215_31322226delAGACCCGCCAC	Intron		NO	YES					6	1	2,43902439	4,87804878
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+32delT	NC_000006.11:g.31322224delA	Intron		NO	YES	4,482	0,0945	0,5779	0,0945	7	0	17,07317073	4,268292683
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+32T>G	NC_000006.11:g.31322224A>C	Intron		NO	YES	3,848	8,0337	14,5852	8,3692	14	25	60,97560976	39,02439024
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+35delC	NC_000006.11:g.31322221delG	Intron		NO	YES	3,299	0,1394	2,2648		2	0	4,87804878	1,219512195
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+36G>A	NC_000006.11:g.31322220C>T	Intron		NO	YES	4,246	29,639	17,6763		2	0	4,87804878	1,219512195
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+39_*4+41delTTCT	NC_000006.11:g.31322215_31322217delAGA	Intron		NO	YES	4,979	10,378	9,0655		10	2	24,3902439	8,536585366
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+39T>G	NC_000006.11:g.31322217A>C	Intron		NO	YES	0,744	11,7196			11	1	26,82926829	7,926829268
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+40_*4+42delCTG	NC_000006.11:g.31322214_31322216delCAG	Intron		NO	YES	4,552	0,0062	0,2049		2	0	4,87804878	1,219512195
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+41_*4+42delTTG	NC_000006.11:g.31322214_31322215delCA	Intron		NO	YES	4,577	10,0843	3,0674		9	0	21,95121951	5,487804878
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+41T>G	NC_000006.11:g.31322215A>C	Intron		NO	YES	1,314	0,0168	0,2244		1	0	2,43902439	0,609756098
HLA-B		NM_005514.7:c.*4+45G>A	NC_000006.11:g.31322211C>T	Intron		NO	YES	3,632	0,0081	0,0014		9	32	78,04878049	44,51219512
HLA-B		NM_005514.7:c.1012+29G>A	NC_000006.11:g.31322855C>T	Intron		NO	YES	0,921	7,5948	7,4886		19	3	7,317073171	15,24390244
HLA-B		NM_005514.7:c.1013-17A>G	NC_000006.11:g.31322459T>C	Intron		NO	YES	15,15	26,5818	26,5702		10	0	24,3902439	6,097560976
HLA-B		NM_005514.7:c.1013-28G>C	NC_000006.11:g.31322470C>G	Intron		NO	YES	0,535	84,6565	84,7442	15,2418	4	0	9,756097561	2,43902439
HLA-B		NM_005514.7:c.1013-32C>T	NC_000006.11:g.31322474G>A	Intron		NO	YES	2,029	0,1195	0,1253	0,1171	1	0	2,43902439	0,609756098
HLA-B		NM_005514.7:c.1013-45C>T	NC_000006.11:g.31322487G>A	Intron		NO	YES	1,101	10,2244	10,1143		2	0	4,87804878	1,219512195
HLA-B		NM_005514.7:c.1045+15T>C	NC_000006.11:g.31322395A>G	Intron		NO	YES	7,58	9,9476	9,7782	9,8715	1	0	2,43902439	0,609756098
HLA-B		NM_005514.7:c.1045+43A>C	NC_000006.11:g.31322367T>G	Intron		NO	YES	4,843	7,526	7,5566		12	1	29,26829268	8,536585366
HLA-B		NM_005514.7:c.1045+8G>A	NC_000006.11:g.31322402C>T	Intron		YES	YES	10,81	26,6203	26,5963		5	0	12,19512195	3,048780488
HLA-B		NM_005514.7:c.1046-37C>A	NC_000006.11:g.31322340G>T	Intron		NO	YES	0,447	3,3586	3,3758		3	38	7,317073171	92,68292683
HLA-B		NM_005514.7:c.1046-37C>T	NC_000006.11:g.31322340G>A	Intron		NO	YES	1,072	7,7087	8,443		2	0	4,87804878	1,219512195
HLA-B		NM_005514.7:c.18G>A	NC_000006.11:g.31324953C>T	UTR		NO	YES	2,871	59,8493	60,2889	60,9438	3	0	7,317073171	1,829268293
HLA-B		NM_005514.7:c.20G>A	NC_000006.11:g.31324955C>T	UTR		NO	YES	9,762	7,4508	5,791	7,673	7	0	17,07317073	4,268292683
HLA-B		NM_005514.7:c.343+17C>T	NC_000006.11:g.31324448G>A	Intron		NO	YES	8,14	9,2551	8,4386		3	0	7,317073171	1,829268293
HLA-B		NM_005514.7:c.343+50T>G	NC_000006.11:g.31324415A>C	Intron		NO	YES	5,211	15,2245	15,1806		2	0	4,87804878	1,219512195
HLA-B		NM_005514.7:c.344-10C>G	NC_000006.11:g.31324229G>C	Intron		YES	YES	4,958	8,7411	10,4829	91,2589	21	14	34,14634146	29,87804878

Tabla 3 (cont.). Variantes genéticas identificadas, frecuencia en la población de estudio y otros datos asociados

GENE	PROTEIN NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING REGION	IN DATASET	CADD PHRED	EXAC FREQ	GNOMAD FREQ	DBSNP FREQ	NUMBER HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES FREQ	NUMBER HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES FREQ	ALLELE FREQ
HIA-B		NM_005514.7:c.344-16G>A	NC_000006.11:g.31324235C>T	Intron		NO	YES	9,304	1,9563	1,8634	1,9563	20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HIA-B		NM_005514.7:c.344-24G>T	NC_000006.11:g.31324243C>A	Intron		NO	YES	9,475	4,0708	6,0333		11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HIA-B		NM_005514.7:c.344-26delT	NC_000006.11:g.31324245delA	Intron		NO	YES	7,813	0,0316	0,0059	0,0316	11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HIA-B		NM_005514.7:c.344-26T>G	NC_000006.11:g.31324245A>C	Intron		NO	YES	2,187	70,8559	79,3142	72,3828	12	29,26829268	1	2,43902439	8,536585366
HIA-B		NM_005514.7:c.344-29_344-28insG	NC_000006.11:g.31324252_31324253insC	Intron		NO	YES	5,185	29,8479	30,6508	29,8507	4	9,756097561	0		2,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.344-36_344-35insGGGGC	NC_000006.11:g.31324270_31324271insCCCCG	Intron		NO	YES	2,12	0,0453	1,3438	0,0453	8	19,51219512	0		4,87804878
HIA-B		NM_005514.7:c.344-42_344-41insGGGGG	NC_000006.11:g.31324264_31324265insCCCCC	Intron		NO	YES					3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.344-46_344-45insTGGGC	NC_000006.11:g.31324268_31324269insAGCCC	Intron		NO	YES					5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.344-47_344-46insGGGGG	NC_000006.11:g.31324269_31324270insCCCCC	Intron		NO	YES					5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.344-48_344-47insTCGGG	NC_000006.11:g.31324273_31324274insCGACC	Intron		NO	YES					3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.344-8G>T	NC_000006.11:g.31324227C>A	Intron		YES	YES	9,536	16,2335	12,8601	16,2029	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.3G>A	NC_000006.11:g.31324938C>T	UTR		NO	YES	3,754	4,574	3,95	4,4083	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.620-40A>G	NC_000006.11:g.31323409T>C	Intron		NO	YES	2,821	84,6702	84,7984		5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.620-43T>G	NC_000006.11:g.31323412A>C	Intron		NO	YES	9,442				4	9,756097561	0		2,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.620-45C>T	NC_000006.11:g.31323414G>A	Intron		NO	YES	3,456	2,5757	2,4822		1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.620-47C>G	NC_000006.11:g.31323416G>C	Intron		NO	YES	0,817	9,1626	9,3164	90,9516	7	17,07317073	34	82,92682927	45,73170732
HIA-B		NM_005514.7:c.6G>A	NC_000006.11:g.31324941C>T	UTR		NO	YES	7,363	1,8921	1,7678	1,9372	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73+11_73+12insA	NC_000006.11:g.31324851_31324852insT	Intron		NO	YES	8,95	1,4629	1,6387		3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.73+11_73+12insG	NC_000006.11:g.31324854_31324855insC	Intron		NO	YES	8,95	37,1184	42,2209		2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73+16G>C	NC_000006.11:g.31324847C>G	Intron		NO	YES	9,718	25,384	27,2645	26,0563	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73-33C>T	NC_000006.11:g.31324830G>A	Intron		NO	YES	7,984	61,7311	65,8285	63,1271	4	9,756097561	0		2,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.73-34C>G	NC_000006.11:g.31324829G>C	Intron		NO	YES	7,021	61,0417	64,3156	62,1829	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73-43C>A	NC_000006.11:g.31324820G>T	Intron		NO	YES	3,93	3,9893	4,092	4,3354	21	51,2195122	0		12,80487805
HIA-B		NM_005514.7:c.74-10_74-9insTG	NC_000006.11:g.31324743_31324744insCA	Intron		YES	YES	8,688	3,7915	2,9408	3,8248	40	97,56097561	0		24,3902439
HIA-B		NM_005514.7:c.74-15C>A	NC_000006.11:g.31324749G>T	Intron		NO	YES	8,48	6,4129	1,2942	6,4129	38	92,68292683	0		23,17073171
HIA-B		NM_005514.7:c.74-16C>T	NC_000006.11:g.31324750G>A	Intron		NO	YES	11,98	1,31	2,9103		9	21,95121951	2	4,87804878	7,926829268
HIA-B		NM_005514.7:c.74-22C>T	NC_000006.11:g.31324756G>A	Intron		NO	YES	13,91	4,2382	3,4719		3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.74-30G>T	NC_000006.11:g.31324764C>A	Intron		NO	YES	14,05	3,5534	3,3596		1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-3delC	NC_000006.11:g.31324741delG	Intron		YES	YES	9,822			2,5959	26	63,41463415	0		15,85365854
HIA-B		NM_005514.7:c.74-42G>T	NC_000006.11:g.31324776C>A	Intron		NO	YES	9,736	0,7512	0,1388	0,7512	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.74-7C>G	NC_000006.11:g.31324741G>C	Intron		YES	YES	15,47				1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-7C>T	NC_000006.11:g.31324741G>A	Intron		YES	YES	8,956	0,9247	0,1403	0,9247	5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8_74-6delACC	NC_000006.11:g.31324741_31324743delGTG	Intron		YES	YES	7,955	3,6015	2,8825	3,6015	1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8_74-7delAC	NC_000006.11:g.31324742_31324743delTGT	Intron		YES	YES					8	19,51219512	0		4,87804878
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8A>G	NC_000006.11:g.31324742T>C	Intron		YES	YES	6,55	81,8712	84,3621	82,3537	1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8A>T	NC_000006.11:g.31324742T>A	Intron		YES	YES	11,09	0,0177	0,0092	0,0166	16	39,02439024	2	4,87804878	12,19512195
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8delA	NC_000006.11:g.31324742delT	Intron		YES	YES	6,414				20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9_74-7delCACinsTG	NC_000006.11:g.31324741_31324743delGTGinsCA	Intron		YES	YES					3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9C>G	NC_000006.11:g.31324743G>C	Intron		YES	YES	7,618	0,8695	0,8713	98,789	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9C>T	NC_000006.11:g.31324743G>A	Intron		YES	YES	9,199	0,0014			1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9delC	NC_000006.11:g.31324743delG	Intron		YES	YES	8,447				33	80,48780488	0		20,12195122
HIA-B		NM_005514.7:c.895-22C>G	NC_000006.11:g.31323072G>C	Intron		NO	YES	2,2	0,0151	0,093	0,0151	6	14,63414634	0		3,658536585
HIA-B		NM_005514.7:c.895-25A>G	NC_000006.11:g.31323069T>C	Intron		NO	YES	5,464	0,6167	0,4186	0,6167	19	46,34146341	13	31,70731707	27,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.895-27C>G	NC_000006.11:g.31323067G>C	Intron		NO	YES	5,848	0,6385	0,4195	0,6385	2	4,87804878	0		1,219512195

**Tabla 3 (cont.). Variantes genéticas identificadas, frecuencia en la población de estudio y otros datos asociados**

GENE	PROTEIN NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING REGION	IN DATASET	CADD PHRED	EXAC FREQ	GNOMAD FREQ	DBSNP FREQ	NUMBER HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES FREQ	NUMBER HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES FREQ	ALLELE FREQ
HIA-B		NM_005514.7:c.895+29C>G	NC_000006.11:g.31323065G>C	Intron		NO	YES	6,588	14,5771	13,9235	85,2636	0	1	2,43902439	1,219512195	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+44_895+45ins TGAGCCCTCT	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTCA	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+44_895+45ins TGATCCCTCT	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGATCA	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins nsAAGTCCCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGGACTTC	Intron		NO	YES	14,66	0,0643	0,0911	0,0643	13	31,70731707	1	2,43902439	9,146341463
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins CAGCCCTCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTGC	Intron		NO	YES					6	14,63414634	0	3,658536585	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins TAGCCCTGCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGCAGGGCTAC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins TAGCCCTCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTAC	Intron		NO	YES					24	58,53658537	12	29,26829268	29,26829268
HIA-B		NM_005514.7:c.895+46_895+47ins CGCCCTCTGG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCGCC	Intron		NO	YES					19	46,34146341	9	21,95121951	22,56097561
HIA-B		NM_005514.7:c.895+46G>A	NC_000006.11:g.31323048C>T	Intron		NO	YES	15,28			0,85	16	39,02439024	0	9,756097561	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+47_896-46insTCCCTCTGGA	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGATCC	Intron		NO	YES			0,0004		3	7,317073171	0	1,829268293	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-12C>T	NC_000006.11:g.31323012G>A	Intron		NO	YES	7,537	17,7809	17,903		1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-20A>G	NC_000006.11:g.31323020T>C	Intron		NO	YES	11,09	25,899	26,3527		1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-26_896-25insTGAGCTGGAGGTGAGGGC	NC_000006.11:g.31323034_31323035insTCCAGCCTCAGCCCTGACC	Intron		NO	YES					2	4,87804878	0	1,219512195	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-27G>A	NC_000006.11:g.31323027C>T	Intron		NO	YES	12,6	1,3617	1,2155		1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-35G>A	NC_000006.11:g.31323035C>T	Intron		NO	YES	15,39				0	2	4,87804878	2,43902439	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-36A>C	NC_000006.11:g.31323036T>G	Intron		NO	YES	15,31		0,0019		1	2,43902439	1	2,43902439	1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.896-36A>T	NC_000006.11:g.31323036T>A	Intron		NO	YES	16,39				2	4,87804878	0	1,219512195	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-40_896-39insTGGAGCCCTTC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTCC	Intron		NO	YES	12,94	48,4352	48,1478	48,9402	1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-43_896-42insGTCTGGAGCCC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGCAGGGCTCC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-44_896-43insATTCTGGAGCC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAATGGCTCC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-45_896-44insACTCTGGAGC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGTCTCC	Intron		NO	YES					3	7,317073171	0	1,829268293	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-46_896-45insACCTCTGGAG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGTCTCC	Intron		NO	YES					16	39,02439024	1	2,43902439	10,97560976
NUDT15		NM_018283.3:c.*7G>A	NC_000013.10:g.48619942G>A	UTR		NO	NO	0,33	6,624	6,7361	6,4937	29	70,73170732	0	17,68292683	
NUDT15		NM_018283.3:c.158+52_158+53insGGGGGTGGCAGAGGG ACGATCTC	NC_000013.10:g.48612092_48612093insGGGGGTGGCAGAGGG GACGATCTC	Intron		NO	NO	1,513	4,101	4,2305	4,1031	12	29,26829268	0	7,317073171	
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Leu191=]	NM_006446.4:c.57T>C	NC_000012.11:g.21331599T>C	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,006	52,6046	52,195	51,9758	1	2,43902439	0	0,609756098	
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Phe199=]	NM_006446.4:c.59T>C	NC_000012.11:g.21331625C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	12,16	38,5138	38,9939	38,6343	20	48,7804878	6	14,63414634	19,51219512
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Ser137=]	NM_006446.4:c.411G>A	NC_000012.11:g.21329761G>A	Coding exon	Synonymous	NO	NO	6,028	11,2778	11,0057	11,0351	10	24,3902439	26	63,41463415	37,80487805
SICO1B1	NP_006437.3:p.Asn130Asp	NM_006446.4:c.388A>G	NC_000012.11:g.21329738A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,002	47,9486	47,9938		8	19,51219512	0	4,87804878	
SICO1B1	NP_006437.3:p.Leu643Phe	NM_006446.4:c.1929A>C	NC_000012.11:g.21391976A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	3,415	4,6322	4,5844	4,6241	20	48,7804878	12	29,26829268	26,82926829
SICO1B1	NP_006437.3:p.Pro155Thr	NM_006446.4:c.463C>A	NC_000012.11:g.21329813C>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,73	11,6632	11,3856	11,4573	12	29,26829268	21	51,2195122	32,92682927
SICO1B1	NP_006437.3:p.Val174Ala	NM_006446.4:c.521T>C	NC_000012.11:g.21331549T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	22,9	12,9434	13,3191	12,7777	3	7,317073171	0	1,829268293	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1682+7A>C	NC_000012.11:g.21370244A>C	Intron		YES	NO	13,09				5	12,19512195	0	3,048780488	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+26_1747+38 delAAAAAAAAAATAATA	NC_000012.11:g.21375324_21375336delAAAAAAAAAATAATA	Intron		NO	NO					1	2,43902439	0	0,609756098	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+33A>T	NC_000012.11:g.21375331A>T	Intron		NO	NO	3,677				12	29,26829268	21	51,2195122	32,92682927
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+34_1747+42delAATAATAATA	NC_000012.11:g.21375332_21375340delAATAATAATA	Intron		NO	NO					29	70,73170732	6	14,63414634	25
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+35_1747+37delTAT	NC_000012.11:g.21375333_21375335delTAT	Intron		NO	NO	9,537		0,0977		29	70,73170732	0	17,68292683	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+35_1747+39delTATAT	NC_000012.11:g.21375333_21375337delTATAT	Intron		NO	NO	9,339		0,014		1	2,43902439	0	0,609756098	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+35T>A	NC_000012.11:g.21375333T>A	Intron		NO	NO	8,75	14,5833	12,3148	14,8936	2	4,87804878	0	1,219512195	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+39T>A	NC_000012.11:g.21375337T>A	Intron		NO	NO	7,347	0,2865	2,3016	0,2865	17	41,46341463	21	51,2195122	35,97560976

Tabla 3 (cont.). Variantes genéticas identificadas, frecuencia en la población de estudio y otros datos asociados

GENE	PROTEIN NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING REGION	IN DATASET	CADD PHRED	EXAC FREQ	GNOMAD FREQ	DBSNP FREQ	NUMBER HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES FREQ	NUMBER HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES FREQ	ALLELE FREQ
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+41T>A	NC_000012.11:g.21375339T>A	Intron		NO	NO	3,377	0.5593			17	41,46341463	23	56,09756098	38,41463415
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+43T>A	NC_000012.11:g.21375341T>A	Intron		NO	NO	4,076	0.2046			16	39,02439024	21	51,2195122	35,36585366
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+9A>G	NC_000012.11:g.21375307A>G	Intron		YES	NO	11,87	5,2566	10,1819	4,5991	20	48,7804878	7	17,07317073	20,73170732
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1865+4846T>C	NC_000012.11:g.21382619T>C	Intron		NO	NO	1,565	21,0258	21,9249		17	41,46341463	2	4,87804878	12,80487805
SLCO1B1		NM_006446.4:c.359+23_359+24insA	NC_000012.11:g.21327666_21327667insA	Intron		NO	NO	9,211	40,0171	42,1978	5,758	17	41,46341463	2	4,87804878	12,80487805
SLCO1B1		NM_006446.4:c.359+23_359+24insAA	NC_000012.11:g.21327666_21327667insAA	Intron		NO	NO	9,108	9,0865	9,2002	44,9076	1	2,43902439	0	0,609756098	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.481+1G>T	NC_000012.11:g.21329832G>T	Intron		YES	NO	22,7	0,2889	0,2997	0,314	3	7,317073171	0	1,829268293	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.727+33C>T	NC_000012.11:g.21331987C>T	Intron		NO	NO	2,492	40,6972	40,4735	40,2466	2	4,87804878	0	1,219512195	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.910G>A	NC_000012.11:g.21283322G>A	Intron		NO	YES		6,3214	5,4713		14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
TPMT	NP_000358.1:p.(Ile159=)	NM_000367.3:c.474C>T	NC_000006.11:g.18139214G>A	Coding exon	Synonymous	NO	NO	14,07	76,3337	76,3961	76,2927	22	53,65853659	14	34,14634146	30,48780488
TPMT	NP_000358.1:p.(Ala154Thr)	NM_000367.3:c.460G>A	NC_000006.11:g.18139228C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	28,4	2,7492	2,7671						
TPMT	NP_000358.1:p.(Ala80Pro)	NM_000367.3:c.238G>C	NC_000006.11:g.18143955C>G	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	29,5	0,1381	0,1685	99,8586					
TPMT	NP_000358.1:p.(Tyr240Cys)	NM_000367.3:c.719A>G	NC_000006.11:g.18130918T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	28,3	3,6689	3,7185						
TPMT		NM_000367.3:c.141-10delT	NC_000006.11:g.18148166delA	Intron		YES	NO	0,451	40,6003	19,7605	0,138					
TPMT		NM_000367.3:c.233+35C>T	NC_000006.11:g.18148019G>A	Intron		NO	NO	4,774	52,0288	52,5022	52,0839					
TPMT		NM_000367.3:c.367-17delT	NC_000006.11:g.18139973delA	Intron		NO	NO	3,202	65,2649	58,4255	0,0057					
TPMT		NM_000367.3:c.367-25T>A	NC_000006.11:g.18139973A>T	Intron		NO	NO	0,019	1,3037	1,1009						
TPMT		NM_000367.3:c.367-27_367-26delAA	NC_000006.11:g.18139984_18139985delTT	Intron		NO	NO	1,777	5,3655	5,6909	5,4753					
TPMT		NM_000367.3:c.580+14delG	NC_000006.11:g.18134023delC	Intron		NO	NO	0,167	1,266	0,1178	1,266					
TPMT		NM_000367.3:c.580+14G>T	NC_000006.11:g.18134021C>A	Intron		NO	NO	1,345	61,1539	66,4879	61,0312					
TPMT		NM_000367.3:c.580+26_580+27msT	NC_000006.11:g.18134020_18134021insA	Intron		NO	NO	0,788	51,2875	55,8348	41,7252					
TPMT		NM_000367.3:c.580+26_580+27msTT	NC_000006.11:g.18134020_18134021insAA	Intron		NO	NO	0,726	6,3537	6,3233	51,3512					
UGT1A1	NP_000454.1:p.(His203_Lys211delmsGln)	NM_000463.2:c.609_632del	NC_000002.11:g.234669542_234669565del	Coding exon	Insertion/Deletion	NO	NO									
UGT1A1	NP_000454.1:p.(Thr168Ala)	NM_000463.2:c.502A>G	NC_000002.11:g.234669435A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	12,11	0,0008	0,0014	0,0008					
UGT1A1		NM_000463.2:c.*211T>C	NC_000002.11:g.234681416T>C	UTR		NO	NO	0,737	74,7718	75,2396						
UGT1A1		NM_000463.2:c.*339G>C	NC_000002.11:g.234681544G>C	UTR		NO	NO	0,051	81,2089	82,1086						
UGT1A1		NM_000463.2:c.*440G>C	NC_000002.11:g.234681645G>C	UTR		NO	NO	1,174	73,3231	74,5008						
UGT1A1		NM_000463.2:c.1352A>C	NC_000002.11:g.234667582A>C	Intron		NO	NO	2,587		51,6751						
UGT1A1		NM_000463.2:c.2951A>G	NC_000002.11:g.234665983A>G	Intron		NO	NO	5,241		35,4615						
UGT1A1		NM_000463.2:c.3152G>A	NC_000002.11:g.234665782G>A	Intron		NO	YES			29,971	30,2117					
UGT1A1		NM_000463.2:c.3275T>G	NC_000002.11:g.234665659T>G	Intron		NO	YES			54,8473						
UGT1A1		NM_000463.2:c.364C>T	NC_000002.11:g.234668570C>T	Intron		NO	NO	4,544		36,3619						
UGT1A1		NM_000463.2:c.40_39insTA	NC_000002.11:g.234668894_234668895insTA	Intron		NO	YES	6,723		34,6576	32,528					
UGT1A1		NM_000463.2:c.41_40delTA	NC_000002.11:g.234668893_234668894delTA	Intron		NO	YES	7,661		2,2006						
UGT1A1		NM_000463.2:c.996+18C>T	NC_000002.11:g.234675829C>T	Intron		NO	NO	5,081	1,1561	1,2209	1,2791					
UGT1A1		NM_000463.2:c.997-37T>C	NC_000002.11:g.234676458T>C	Intron		NO	NO	5,189	3,4911	3,7776	3,4873					
VKORC1	NP_076869.1:p.(Arg12=)	NM_024006.5:c.36G>A	NC_000016.9:g.31106015C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	15,25	1,7664	1,5078	1,7148					
VKORC1	NP_076869.1:p.(Leu120=)	NM_024006.5:c.358C>T	NC_000016.9:g.31102589G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	11,89	1,9094	1,9988	2,0719					
VKORC1		NM_001311311.1:c.284_6_284_5insT	NC_000016.9:g.31104201_31104202insA	Intron		YES	NO	6,408	14,9733	16,1791	31,3233					
VKORC1		NM_024006.5:c.1639G>A	NC_000016.9:g.31107689C>T	Intron		NO	YES			32,5975	35,5631					
VKORC1		NM_024006.5:c.173+324T>G	NC_000016.9:g.31105554A>C	Intron		NO	YES	0,371	19,1899	18,9878	18,7661					
VKORC1		NM_024006.5:c.173+525C>T	NC_000016.9:g.31105353G>A	Intron		NO	YES	7,872		16,7808	9,365					
VKORC1		NM_024006.5:c.174-136C>T	NC_000016.9:g.31104878G>A	Intron		NO	YES	10,42		32,6143	35,5831					
VKORC1		NM_024006.5:c.1877A>G	NC_000016.9:g.31107927T>C	Intron		NO	YES			10,5002						
VKORC1		NM_024006.5:c.283+124G>C	NC_000016.9:g.31104509C>G	Intron		NO	YES	5,156		37,492	41,6334					
VKORC1		NM_024006.5:c.283+837T>C	NC_000016.9:g.31103796A>G	Intron		NO	YES	8,857		64,309	60,9625					
VKORC1		NM_024006.5:c.4931C>T	NC_000016.9:g.31110981G>A	Intron		NO	NO			57,5756	52,5559					

## Bibliografía

1. Krebs K, Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. *Hum Genomics*. 2019;13(1):39. DOI: 10.1186/s40246-019-0229-z
2. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-23. DOI: 10.1038/clpt.2013.105
3. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, *et al*. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):423-8. DOI: 10.1038/clpt.2014.125
4. Gonsalves SG, Dirksen RT, Sangkuhl K, Pulk R, Alvarellos M, Vo T, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for the Use of Potent Volatile Anesthetic Agents and Succinylcholine in the Context of RYR1 or CACNA1S Genotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1338-44. DOI: 10.1002/cpt.1319. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(6):1408.
5. Levy KD, Wu RR, Goto D, Ramos MA, Pratt VM, Hicks JK, *et al*. Translating pharmacogenetics from research to routine clinical practice – a survey of the IGNITE Network. *Transl Med Commun [Internet]*. 2020[consultado 05/04/2021];5(1):7. Disponible en: <https://transmedcomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41231-020-00057-y>
6. Van der Lee M, Kriek M, Guchelaar HJ, Swen JJ. Technologies for Pharmacogenomics: A Review. *Genes (Basel)*. 2020;11(12):1456. DOI: 10.3390/genes11121456
7. McInnes G, Lavertu A, Sangkuhl K, Klein TE, Whirl-Carrillo M, Altman RB. Pharmacogenetics at Scale: An Analysis of the UK Biobank. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1528-37. DOI: 10.1002/cpt.2122
8. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, *et al*. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019;394(10197):521-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0
9. Hovelson DH, Xue Z, Zawistowski M, Ehm MG, Harris EC, Stocker SL, *et al*. Characterization of ADME gene variation in 21 populations by exome sequencing. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(3):89-100. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000260
10. Yang W, Wu G, Broeckel U, Smith CA, Turner V, Haidar CE, *et al*. Comparison of genome sequencing and clinical genotyping for pharmacogenes. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(4):380-8. DOI: 10.1002/cpt.411
11. Gordon AS, Fulton RS, Qin X, Mardis ER, Nickerson DA, Scherer S. PGRNseq: a targeted capture sequencing panel for pharmacogenetic research and implementation. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(4):161-8. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000202
12. Suzuki O, Dong OM, Howard RM, Wiltshire T. Characterizing the pharmacogenome using molecular inversion probes for targeted next-generation sequencing. *Pharmacogenomics*. 2019;20(14):1005-20. DOI: 10.2217/pgs-2019-0057
13. Ramudo-Cela L, López-Martí JM, Colmeiro-Echeberría D, De-Uña-Iglesias D, Santomé-Collazo JL, Monserrat-Iglesias L. Development and validation of a next-generation sequencing panel for clinical pharmacogenetics. *Farm Hosp*. 2020;44(6):243-53. DOI: 10.7399/fh.11353
14. Agilent Technologies. SureSelectXT Target Enrichment System for Illumina Paired-End Multiplexed Sequencing Library [Internet]. 2019 [consultado 05/04/2021]. Disponible en: <https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/Public/G7530-90000.pdf>
15. Schwarze K, Buchanan J, Fermont JM, Dreau H, Tilley MW, Taylor JM, *et al*. The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom. *Genet Med*. 2020;22(1):85-94. DOI: 10.1038/s41436-019-0618-7
16. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(3):464-7. DOI: 10.1038/clpt.2010.279
17. Swen JJ, Nijenhuis M, De Boer A, Grandia L, Mailand-van der Zee AH, *et al*. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-73. DOI: 10.1038/clpt.2011.34
18. Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, Monzon JG, Gelmon KA, Ross CJ, *et al*. CPNDS Clinical Recommendations Group. CYP2D6 as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(3):521-32. DOI: 10.1007/s10549-018-5027-0
19. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Twist GP, Klein TE, Miller NA; PharmVar Steering Committee. The Evolution of PharmVar. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(1):29-32. DOI: 10.1002/cpt.1275
20. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, *et al*. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7. DOI: 10.1038/clpt.2012.96
21. Gaedigk A, Turner A, Everts RE, Scott SA, Aggarwal P, Broeckel U, *et al*. Characterization of Reference Materials for Genetic Testing of CYP2D6 Alleles: A GeT-RM Collaborative Project. *J Mol Diagn*. 2019;21(6):1034-52. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.06.007
22. Pratt VM, Everts RE, Aggarwal P, Beyer BN, Broeckel U, Epstein-Baak R, *et al*. Characterization of 137 Genomic DNA Reference Materials for 28 Pharmacogenetic Genes: A GeT-RM Collaborative Project. *J Mol Diagn*. 2016;18(1):109-23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2015.08.005
23. Pratt VM, Zehnauer B, Wilson JA, Baak R, Babic N, Bettinotti M, *et al*. Characterization of 107 genomic DNA reference materials for CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, and UGT1A1: a GeT-RM and Association for Molecular Pathology collaborative project. *J Mol Diagn*. 2010;12(6):835-46. DOI: 10.2353/jmoldx.2010.100090
24. De-Uña D. System and Method to Detect Structural Genetic Variants [Internet]. Spain: OEPM (Oficina Española de Patentes y Marcas); ES2711163, 2019 [consultado 05/04/2021]. Disponible en: <http://consultas2.oepm.es/ceo/>
25. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, *et al*. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med*. 2017;19(2):215-23. DOI: 10.1038/gim.2016.87
26. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, Schildcrout JS, Peterson JF, Pulley J, *et al*. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):423-31. DOI: 10.1038/clpt.2013.229
27. Bush WS, Crosslin DR, Owusu-Obeng A, Wallace J, Almoguera B, Basford MA, *et al*. Genetic variation among 82 pharmacogenes: The PGRNseq data from the eMERGE network. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(2):160-9. DOI: 10.1002/cpt.350
28. Zhou Y, Mkrtchian S, Kumondai M, Hiratsuka M, Lauschke VM. An optimized prediction framework to assess the functional impact of pharmacogenetic variants. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(2):115-26. DOI: 10.1038/s41397-018-0044-2
29. Ingelman-Sundberg M, Mkrtchian S, Zhou Y, Lauschke VM. Integrating rare genetic variants into pharmacogenetic drug response predictions. *Hum Genomics*. 2018;12(1):26. DOI: 10.1186/s40246-018-0157-3
30. Smith DM, Peshkin BN, Springfield TB, Brown RP, Hwang E, Kmiecik S, *et al*. Pharmacogenetics in Practice: Estimating the Clinical Actionability of Pharmacogenetic Testing in Perioperative and Ambulatory Settings. *Clin Transl Sci*. 2020;13(3):618-27. DOI: 10.1111/cts.12748



## ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

## Results of the implementation of a pharmacogenomics platform based on NGS technologies. Combining clinical and research approaches

Resultados de implementación de una plataforma farmacogenómica basada en tecnologías NGS. Combinación de abordajes asistencial y de investigación

Luis Ramudo-Cela<sup>1,2</sup>, Fernando Busto-Fernández<sup>1</sup>, María Outeda-Macías<sup>1</sup>, Silvia Antolín<sup>3</sup>, Lourdes Calvo-Martínez<sup>3</sup>, Isabel Martín-Herranz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica INIBIC, A Coruña, Spain. <sup>2</sup>Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, Spain. <sup>3</sup>Health in Code S. L., Departamento científico, A Coruña, Spain. <sup>3</sup>Department of Medical Oncology, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, Spain. Instituto de Investigación Biomédica INIBIC, A Coruña, España, Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, Spain.

## Author of correspondence

Luis Ramudo Cela  
Edificio o Fortín, Hospital marítimo de Oza  
As Xuvias, s/n  
15006 A Coruña, Spain.

Email:  
lramudocela@gmail.com

Received 14 June 2021;  
Accepted 30 July 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11762

## How to cite this paper

Ramudo-Cela L, Busto-Fernández F, Outeda-Macías M, Antolín S, Calvo-Martínez L, Martín-Herranz I. Results of the implementation of a pharmacogenomics platform based on NGS technologies. Combining clinical and research approaches. *Farm Hosp.* 2021;45(Suppl 1):S11-37

## Abstract

**Objective:** As more genes are incorporated into pharmacogenomic care processes and more importance is given to rare variants, the use of targeted capture sequencing panels has been proposed as a very efficient alternative due to their affordability, high throughput, and deep coverage, all of them characteristics of high-quality next-generation sequencing data. The purpose of this study is to describe the prevalence of clinically actionable pharmacogenetic variants previously described in the scientific literature, as well as that of new variants identified by next-generation sequencing technologies, and to evaluate the drugs potentially affected by such variants.

**Method:** A panel of 18 clinically actionable pharmacogenomics-related genes was evaluated in 41 subjects diagnosed with breast cancer undergoing neoadjuvant treatment. The prevalence of previously descri-

## Resumen

**Objetivo:** A medida que se incorporan más genes a los procesos farmacogenómicos asistenciales y se otorga más importancia a las variantes raras, el uso de paneles de secuenciación dirigida por captura se ha propuesto como una alternativa muy eficiente atendiendo a sus costes, su rendimiento y la cobertura profunda, característica de los datos de secuenciación de nueva generación de alta calidad. El objeto de este trabajo es describir la prevalencia de variantes farmacogenéticas clínicamente procesables descritas previamente en la literatura científica, así como de nuevas variantes identificadas mediante tecnologías de secuenciación de nueva generación y evaluar los fármacos potencialmente afectados por estas variantes.

**Método:** Se evaluó un panel de 18 genes relacionados con la farmacogenómica clínicamente procesables en 41 individuos con diagnóstico de cáncer de mama que van a recibir tratamiento adyuvante y neoadyuvante. Se estudió

## KEYWORDS

Pharmacogenetics; Pharmacogenomics; Personalized medicines; High throughput nucleotide sequencing; Germline mutation; Health plan implementation; Clinical guidelines; Genome structural variants.

## PALABRAS CLAVE

Farmacogenética; Farmacogenómica; Medicina personalizada; Secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento; Mutación de la línea germinal; Aplicación del plan de salud; Guías de práctica clínica; Variante genómica estructural.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

bed clinically actionable variants as well as of phenotypes classified according to current interpretation standards was studied. The pharmacological treatments potentially affected by the identified variants were also evaluated. An estimation was made of the prevalence of not previously described, possibly deleterious, variants selected using bioinformatics criteria.

**Results:** All subjects carried clinically actionable variants, with a mean of 4.02 genes affected by each variant per individual. *VKORC1*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, *CYP2D6* and *CYP2B6* were the most polymorphic genes and were present with actionable phenotypes in more than 50% of patients; 15-50% had actionable phenotypes in *UGT1A1*, *SLCO1B1*, *CYP2C9* and *TPMT* and 2-15% in *HLA-B*, *CYP3A5*, *HLA-A* and *DPYD*. No actionable variants were identified in *RYR1*, *CACNA1S*, *G6PD*, *F5* and *NUDT15*. These variants had the potential to affect response to 84% of the drugs described in the leading pharmacogenetic guidelines. Possibly deleterious variants not previously described accounted for 11.4% of all clinically actionable variants and were present in 12.2% of patients.

**Conclusions:** The results obtained show a high prevalence of clinically actionable variants, both common, i.e., previously described in the literature, and rare, i.e., not previously studied with conventional technological approaches. The latter are candidates for a more exhaustive molecular and/or clinical characterization.

## Introduction

Pharmacogenetic research has, since its initial stages, identified numerous genes related to the metabolism and transport of, and the response to, drugs showing that many of the genomic variables in these genes are associated with inter-individual pharmacological response variations. Multiple clinical guidelines and other sources of information have been published in the last few years that have helped identify a number of key genes that contain clinically actionable variants, with patients carrying such variants requiring dose adjustments or specific therapeutic strategies<sup>1</sup>. These gene-drug pairs include metabolizing enzymes (*CYP2C19* and clopidogrel<sup>2</sup>) and transporting (*SLCO1B1* and simvastatin<sup>3</sup>) and other proteins involved in the pharmacological response (*RYR1* and halogenated anesthetics<sup>4</sup>).

Although pharmacogenetic studies are becoming increasingly popular in clinical centers, most of the genomic variations analyzed are common (i.e. with an allele frequency > 1%)<sup>5</sup>. In fact, most of the currently available high-throughput pharmacogenomic platforms are focused mainly on common variations<sup>5</sup>. However, several studies based on next generation sequencing (NGS) have confirmed the existence of rare deleterious variants (i.e., with an allele frequency < 1%), which are very frequently found in drug metabolizing enzymes and in the genes coding for pharmacological target proteins. It has been estimated that up to 17% of individuals harbor this kind of variant<sup>6,7</sup>. Moreover, rare variants have been directly associated with more severe drug response variations than common variants<sup>6</sup>, as well as with unusual adverse reactions<sup>8</sup>. For that reason, it is a priority to endow clinical processes with technologies able to identify and manage information not only on the widely studied common variants but particularly on the less known rare variants.

NGS techniques are becoming increasingly popular for the performance of routine genetic studies. Indeed, their cost has been going down in the last few years, the equipment needed is available in a growing number of centers, and there is a rising awareness that rare variants play an important role in the development of disease and in the patients' response to their medication<sup>6</sup>. Most pharmacogenomic studies based on NGS techniques correspond to whole exome and whole genome sequencing projects led by large research consortia<sup>9,10</sup>. Whole exome and whole genome sequencing is still associated with high costs and with problems related to the processing and storage of the large amounts of data generated<sup>1,6,11,12</sup>. The use of targeted high-throughput sequencing panels, capable of capturing and sequencing a small set of genomic targets to high depth has been proposed as an ideal alternative as it represents a middle ground that maximizes throughput while maintaining the deep coverage characteristic of high-quality NGS data<sup>1,6,11,12</sup>.

la prevalencia de variantes clínicamente procesables previamente descritas en la literatura científica, así como de los fenotipos farmacogenéticos clasificados según los estándares de interpretación actuales. Asimismo, se evaluaron los tratamientos farmacológicos potencialmente afectados por las variantes identificadas. Se estimó la prevalencia de variantes posiblemente deletéreas no descritas previamente seleccionadas con criterios bioinformáticos.

**Resultados:** Todos los individuos fueron portadores de variantes clínicamente procesables, con una media de 4,02 genes afectados por alguna variante por individuo. Los genes *VKORC1*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP2B6* fueron los más polimórficos, con más de un 50% de pacientes con fenotipos procesables; un 15-50% en *UGT1A1*, *SLCO1B1*, *CYP2C9* y *TPMT* y un 2-15% *HLA-B*, *CYP3A5*, *HLA-A* y *DPYD*. No se identificaron variantes procesables en *RYR1*, *CACNA1S*, *G6PD*, *F5* y *NUDT15*. Estas variantes afectarían a la respuesta de un 84% de los fármacos descritos en las principales guías de farmacogenética. Las variantes posiblemente deletéreas no descritas previamente supusieron un 11,4% del total de variantes clínicamente procesables y están presentes en un 12,2% de los pacientes.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos constatan una alta prevalencia de variantes clínicamente procesables tanto comunes, previamente descritas en la literatura, como raras, no estudiadas con abordajes tecnológicos convencionales y candidatas a una caracterización molecular y/o clínica más exhaustiva.

The A Coruña University Hospital Complex has developed a previously described and validated NGS-based pharmacogenomic platform<sup>13</sup> intended to support clinical practice and research studies. The platform was designed with a view to studying high evidence, clinically actionable genes and pharmacogenetic regions in addition to genomic regions related to clinical research projects currently underway in the hospital. The idea is to improve the effectiveness of the work carried out in the molecular biology laboratory.

The purpose of this study is to use the NGS platform to identify the prevalence of clinically actionable pharmacogenetic variants in a previously studied population and use NGS to study the new variants identified in the genes that contain clinically actionable variants. In addition, an analysis will be made of the drugs included in pharmacogenetic clinical guidelines that may potentially be affected by such variants.

## Methods

### Design

This was a descriptive cross-sectional pharmacogenetic variant prevalence study of a population of 41 patients. The sample was selected based on the availability of genomic sequencing data obtained using the NGS platform developed by the A Coruña University Hospital Complex. The studied population corresponded to the total number of patients recruited by the Hospital within the framework of a project geared towards validating pharmacokinetic and pharmacogenetic biomarkers related with the risk of developing neuropathy following administration of taxanes in the context of the neoadjuvant breast cancer therapy.

### Genetic study

The genomic regions of clinical interest were captured using a personalized capture probe library (SureSelect Target Enrichment Kit for the Illumina paired-end multiplex sequencing method; Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA) and sequenced on the HiSeq 1500 platform (Illumina, San Diego, California) following Illumina protocols<sup>14,15</sup>. The read depth (number of times a base was sequenced by independent reads) of every nucleotide of genes from the defined genomic regions of interest was >30x (mean: 250x-400x). Analytical validation of this platform has been previously described<sup>13</sup>. The capture probe library allows sequencing of a total of 433,000 bases. The genes and regions of interest evaluated in this study correspond to a subset of all the genomic regions included in the capture probe library.

## Selection of candidate genomic regions of interest

A group of genomic regions was selected from 18 pharmacogenomics-related genes that were considered clinically actionable (*CACNA1S*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP4F2*, *DPYD*, *F5*, *G6PD*, *HLA-A*, *HLA-B*, *NUDT15*, *RYR1*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1* and *VKORC1*). These genes have been described in several clinical guidelines, including CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)<sup>16</sup>, DPWG (Dutch Pharmacogenomics Working Group)<sup>17</sup> and CPNDS (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety)<sup>18</sup>. A mixed research strategy was developed, which consisted of: a) the development of a specific allele-variant database that allowed an automatic evaluation of the genetic variants and the pharmacogenetic alleles described in the literature; this database comprised 1,027 variants and was developed based on the PharmVar<sup>19</sup> and PharmGKB<sup>20</sup> databases, and on the GeT-RM pharmacogenomic projects<sup>21-23</sup>; b) an analysis of the candidate functional variants in the coding regions of genes *CACNA1S*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *DPYD*, *NUDT15*, *RYR1*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1* and *VKORC1*.

## Bioinformatic analysis

The sequence analysis was carried out using a purpose-developed bioinformatic algorithm that included the demultiplexing of the samples as well as all the steps needed to obtain a validated report of the annotated variants, together with their coverage and quality parameters<sup>13</sup>. Haplotypes were assigned following a purpose-designed algorithm that used variant-allele translation tables developed together with the variant files (vcf format) and the coverage data (cov format) obtained from each sample<sup>13</sup>.

The analysis of the copy number variants (CNVs) and the structural variants of *CYP2D6* was carried out using a previously-described and validated comparative coverage depth strategy<sup>13,24</sup>.

## Genotype interpretation

It was done using the genotype-to-phenotype prediction classification system described in pharmacogenomic prescription guidelines and recommendations. These standards are summarized below. Phenotypes were determined by genotyping sets (haplotypes) of genetic variants known as star alleles “\*”. Every patient has two star alleles that are collectively referred to as a diplotype or genotype (e.g., \*1/\*2). Each star allele was then assigned a function (i.e., no, decreased, normal or increased function) and a corresponding numerical activity level based on the evidence available on databases and in leading publications such as PharmVar. The activity levels of the two alleles in each individual were combined and translated into a phenotype (poor, intermediate, normal, rapid, ultrarapid) that was then linked to a selection of specific drugs and a dosing recommendation<sup>22,25</sup>.

## Clinical actionability

It was determined based on the prescription recommendations described in the CPIC, DPWG and CPNDS clinical guidelines<sup>16-18</sup>. Three different categories were established: “non actionable”, “conditional” and “actionable”. Table 2 in the Annex includes a detailed description of this classification.

## Data analysis

In the first place, a clinically actionable allele prevalence study was conducted; alleles were grouped by patient and by gene. Secondly, an analysis was carried out of the prevalence of the different pharmacogenetic phenotypes obtained from the genotype interpretation process. Thirdly, the clinical actionability of the pharmacogenetic phenotypes identified for each of the drugs described in pharmacogenetic clinical guidelines was established. Lastly, a bioinformatic algorithm was used to select the potentially deleterious candidate variables using the following filtering criteria: they had to be rare variants (whose gnomAD population frequency was

below 1%) located in coding regions (gene coding exons), which could bring about changes in the protein sequence (nonsense, missense) and with a phred score above 20 for the CADD bioinformatic predictor (the phred score is used to select the most deleterious 1% of all possible variants of the gene).

## Ethical-legal aspects

The present study was approved by the Drug Research Ethics Committee of Galicia (CEIm-G ID 2017/437). All the patients included gave their informed consent to participate in the study.

## Results

The patient sample was made up of a total of 41 individuals of whom 40 were female (97.6%). Mean age was 57.05 ± 11.23 years (range 36-77 years).

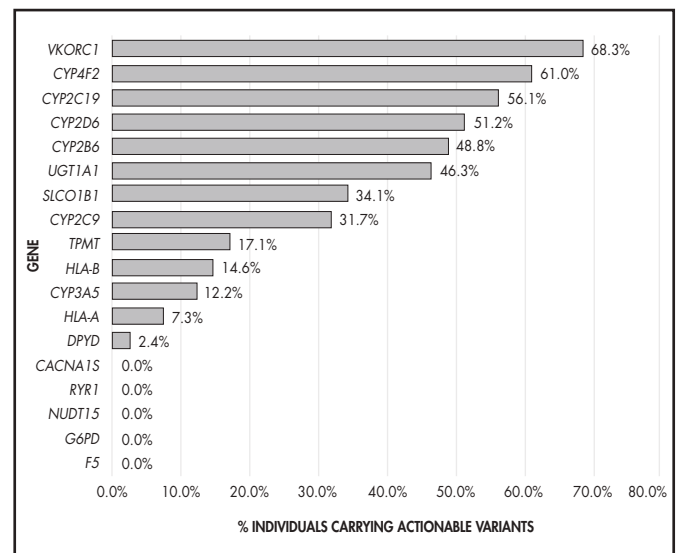
The sequencing and bioinformatic analysis process of the 41 analyzed patients resulted in the identification of 6,802 variants in the genes for whose coding regions there was sequencing data available. A total of 2,216 of these variants were found in the coding genes that had been coded in full. Removing duplications, a total of 175 unique variants were identified. Table 3 in the Annex includes a list of the genetic variants identified in this population.

## Distribution of clinically actionable alleles in the studied population

An analysis of clinically actionable alleles, grouped by gene and by individual, showed that all the subjects carried alleles of clinical interest in at least one of the 18 genes studied, with a mean of 4.02 ± 1.68 genes and a maximum number of seven genes; 4.8% of patients were carriers of clinically actionable alleles in one gene, 14.6% in two genes, 22% in three genes, 22% in four genes, 14.6% in five genes, 12.2% in six genes and 9.8% in seven genes.

The analysis of clinically actionable alleles grouped by gene (Figure 1) showed that over 50% of subjects carried alleles of clinical interest in the *VKORC1*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, *CYP2D6* and *CYP2B6* genes; between 15 and 50% of subjects carried such alleles in the *UGT1A1*, *SLCO1B1*, *CYP2C9* and *TPMT* genes, and between 2 and 15% carried them in the *HLA-B*, *CYP3A5*, *HLA-A* and *DPYD* genes. None of the patients carried the *RYR1*, *CACNA1S*, *G6PD*, *F5* or *NUDT15* genes.

Figure 1. Percentage of individuals carrying clinically actionable alleles in the different genes.





## Distribution of pharmacogenetic phenotypes in the population and their potential influence (clinical actionability) on treatment

Table 1 shows the pharmacogenetic categories or phenotypes identified in the population. The identified genotypes, together with their fre-

quency in the studied population, are shown in Table 2 in the Annex. Clinical guidelines establish prescription recommendations or strategies for specific medications within each one of these pharmacogenetic categories or phenotypes. A total of 75 different drugs were found to be discussed in the CPIC, DPWG, CPNDS guidelines; 63 of them (84%) appear to be potentially affected by one of the genetic variants identified in the sample.

**Table 1.** Distribution of pharmacogenetic phenotypes in the analyzed genes

Gene	Category	Nr (%)	Smith et al. <sup>30</sup>	McInnes et al. <sup>7</sup> (Eur)
CACNA1S	Negative (MH susceptibility)	41 (100)	667 (100)	
	Intermediate metabolizer	15 (36.6)	247 (37)	157,574 (35.3)
CYP2B6	Normal metabolizer	21 (51.2)	355 (53)	235,044 (52.6)
	Rapid metabolizer	5 (12.2)	65 (10)	10,474 (2.3)
CYP2C19	Intermediate metabolizer	14 (34.1)	186 (29)	116,100 (26)
	Normal metabolizer	18 (43.9)	269 (40)	177,971 (39.8)
	Rapid metabolizer	6 (14.6)	160 (24)	121,160 (27.1)
CYP2C9	Ultrarapid metabolizer	3 (7.3)	27 (4)	20,788 (4.7)
	Intermediate metabolizer	13 (31.7)	218 (33)	144,156 (32.3)
	Normal metabolizer	28 (68.3)	434 (65)	284,032 (63.6)
CYP2D6	Intermediate metabolizer	19 (46.3)	248 (37)	113,670 (25.4)*
	Normal metabolizer	20 (48.8)	351 (53)	167,876 (37.6)*
	Poor metabolizer	1 (2.4)	34 (5)	23,220 (5.2)*
CYP3A5	Ultrarapid metabolizer	1 (2.4)	19 (3)	*
	Intermediate metabolizer	5 (12.2)	125 (19)	5,683 (1.3)
	Poor metabolizer	36 (87.8)	496 (74)	436,556 (97.6)
CYP4F2	Intermediate metabolizer	22 (53.7)		95,254 (21.3)**
	Normal metabolizer	16 (39)		217,127 (48.6)**
DPYD	Poor metabolizer	3 (7.3)		
	Intermediate metabolizer	1 (2.4)	8 (1)	30,181 (6.8)
F5	Normal metabolizer	40 (97.6)	659 (99)	416,050 (93.2)
	Negative (FVL)	41 (100)		
G6PD	Normal activity	41 (100)		
HLA-A	Negative	38 (92.7)		
	Positive (HLA-A*31:01 het.)	3 (7.3)		
HLA-B	Negative	37 (90.2)		
	Positive (HLA-B*58:01 het.)	4 (9.8)		
NUDT15	Normal metabolizer	41 (100)		444,955 (99.4)
RYR1	Negative (HM susceptibility)	41 (100)	662 (99)	
	Increased function	1 (2.4)	158 (24)	120,720 (27)
	Normal function	16 (39)	495 (74)	171,380 (38.3)
SLCO1B1	Normal function; increased function	10 (24.4)		
	Poor function	1 (2.4)	14 (2)	10,304 (2.3)
	Decreased function	13 (31.7)		83,552 (18.7)
TPMT	Intermediate metabolizer	2 (4.9)	59 (9)	
	Intermediate metabolizer; poor metabolizer	5 (12.2)		
	Normal metabolizer	34 (82.9)	607 (91)	
UGT1A1	Intermediate metabolizer	17 (41.5)		204 (0)***
	Normal metabolizer	21 (51.2)		142,438 (31.8)***
	Poor metabolizer	1 (2.4)		***
	Rapid metabolizer	1 (2.4)		***
VKORC1	NP c.-1639G>A	13 (31.7)	274 (41)	175,737 (39.3)
	hom. c.-1639G>A	5 (12.2)	88 (13)	62,474 (14)
	het. c.-1639G>A	23 (56.1)	305 (46)	209,357 (46.8)

FVL: factor V Leiden; het.: heterozygous carrier; hom.: homozygous carrier; MH: malignant hyperthermia; NC: non-carrier.

\*McInnes et al did not analyze CNVs in CYP2D6. A total of 17.1% of subjects were classified as intermediate metabolizers. \*\*McInnes et al classified intermediate and poor metabolizers as part of the same group. \*\*\*McInnes et al reported that 68.1% were "unavailable" among the population.

**Figure 2.** Clinical actionability of the identified pharmacogenetic alleles for different drugs.

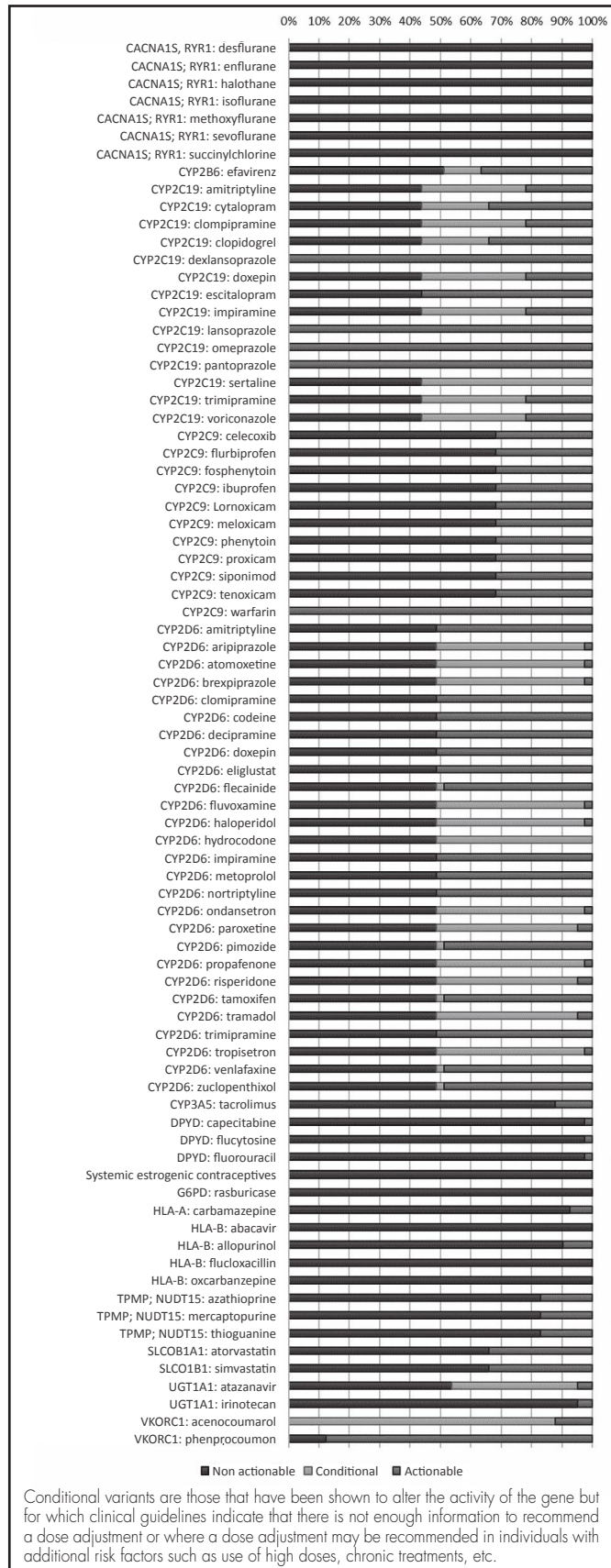


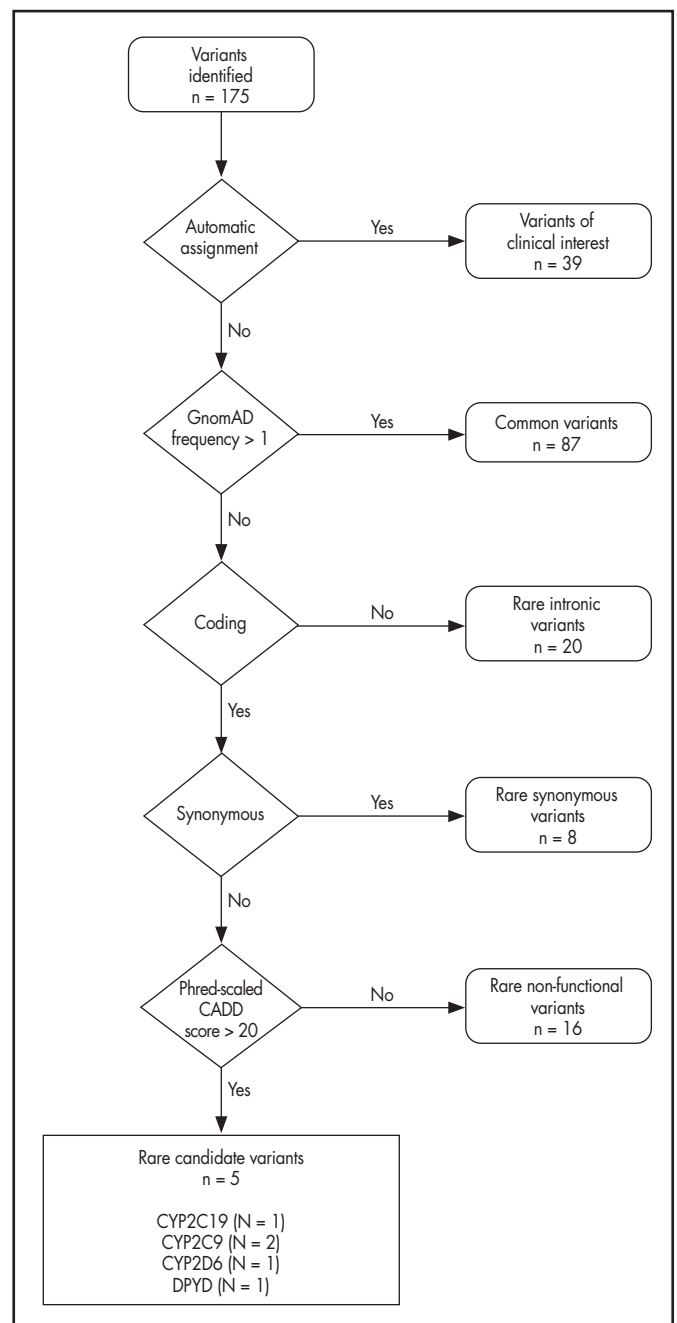
Figure 2 shows the proportion of patients with actionable variants in the different treatment categories included in the clinical guidelines.

Apart from the SNV and INDEL variants usually considered in conventional techniques, 14 samples (34.15%) were found to contain CNVs in the *CYP2D6* gene. Five samples carried heterozygous deletions (\*5), three samples had heterozygous duplications (x2) and 7 samples possessed hybrid *CYP2D6/2D7* tandem alleles. One of the samples presented with a deletion and a \*36 hybrid; the remaining hybrids identified were of the \*68 class.

### Candidate variants identified

By recourse to the analysis described in Figure 3, a total of five variants were identified that had not been included in the previously described sets

**Figure 3.** Bioinformatic process followed to filter candidate variants that may potentially exert a functional effect on the protein.



of clinically actionable variants (11.4% of all clinically actionable variants, present in 12.2% of subjects). These variants were CYP2C19 p.Arg125His / c.374G>A, CYP2C9 p.Pro33Ser / c.97C>T and p.Val153Ala / c.458T>C, CYP2D6 p.Tyr355Cys / c.1064A>G and DPYD p.Lys259Glu / c.775A>G. Table 3 in the Annex includes a more detailed description of these variants including their location in the gene and their population frequency according to the gnomAD database.

## Discussion

The present article describes the prevalence of clinically actionable pharmacogenetic variants and alleles in the genes most commonly covered by clinical guidelines as well as the prevalence of new candidate variants in those same genes. The study was carried out using a purpose-developed pharmacogenetic platform based on NGS technologies aimed at providing support to studies seeking to advance both clinical practice and scientific inquiry<sup>13</sup>. A cohort of 41 patients was analyzed, which corresponded to the accessible patients from whom genomic sequencing data had been obtained using the same platform. Patients with breast cancer in their first cycle of neoadjuvant chemotherapy were deemed to be an appropriate population (proof of concept) to test the implementation of this kind of screening in clinical practice as genetic studies could be added to other diagnostic tests in these patients, the results provided by genomic biomarkers possibly changing future therapeutic management.

This study has shown that pharmacogenetic variants of clinical interest in key genes are highly prevalent, and that the majority of individuals in the studied population exhibited multiple clinically actionable variants. This high prevalence was already reported by other authors such as Van Driest *et al.* who identified one such variant in the majority of individuals studied (98%)<sup>26</sup>. Bush *et al.*, who used the eMERGE cohort with an NGS capture sequencing panel (PGRNseq), identified one or more level A actionable variants (CPIC) in 96.19% of all samples, with a median of two actionable variants per individual<sup>27</sup>. Likewise, McInnes *et al.*, who analyzed a cohort of patients from the UK Biobank using a whole genome approach, identified one variant in 99.5% of individuals with a mean of 3.7 genes per individual containing clinically actionable variants<sup>7</sup>.

Table 1 shows that, for some genes such as *SLCO1B1* or *TPMT*, variant combinations have been identified for which multiple classifications are possible. These ambiguous results, reported previously by other authors and present in other pharmacogenetic analysis platforms, are due to the fact that certain combinations of functional variants may be identified in the same or in different alleles therefore affecting one or both alleles of the gene<sup>21,23</sup>.

NGS massive sequencing technologies allow identification of rare variants that have not been described previously and that are not included in conventional genotyping platforms. Although these variants are extremely rare in isolation, when taken as a whole they are apt to affect a large number of individuals<sup>6,8</sup>. The role of these variants has been scarcely studied in the literature, with most of the information available being based on proofs of concept<sup>9,10</sup>. This study identified a total of five candidate variants in 41 subjects (i.e., in 12.2% of the sample) using an algorithm that takes into consideration the variant's allelic frequency, the location of the gene, any changes in the protein sequence, and the *in silico* bioinformatic prediction (CADD). The accuracy of the *in silico* bioinformatic predictor used (CADD) has been estimated at 84%<sup>28</sup>. In addition to displaying a phred-scaled CADD score above 20, these variants are considered deleterious by at least three additional bioinformatic predictors: SIFT, Poliphen-2 and DANN. The p.Lys259Glu/c.775A>G DPYD variant is included in the pharmVar database as due for classification and, with the exception of the variants above, the bioinformatic Poliphen-2 predictor classifies it as benign. We believe that these *in silico* results do not preclude the performance of confirmation studies. As regards the potential clinical application of the technology, these variants could result in a decrease in the genes' activity and patients carrying them may benefit from a closer follow-up

when prescribed a drug that may be affected. Furthermore, 17% of the population studied by McInnes *et al.* carried at least one deleterious variant of one of the 14 genes analyzed that was not included in the existing allelic definitions<sup>7</sup>. In the limited sample included in this analysis, the frequency of potentially deleterious rare variants vs. the already established ones was low (5 vs. 39), which contrasts with previous reports, which found rare variants to account for half of total variants<sup>27</sup>. Lastly, rare genetic variants could be the key for applying the information about the better biologically preserved genes, e.g., those coding for pharmacological targets, as the only variants identified for many of these genes are rare<sup>29</sup>.

This is one of the first studies to analyze the results of implementing a pharmacogenomics-specific NGS sequencing platform to support clinical and research activities. The PGRN (Pharmacogenomics Research Network), in collaboration with several US centers involved in the eMERGE-PGx pharmacogenomic sequencing implementation project, has developed a similar platform to the one presented here<sup>11,27</sup>. For these projects to be successful, multi-center studies are needed that generate a broader knowledge base. It is to be hoped that more centers can join this initiative and benefit from the use of this platform for clinical and research purposes.

When selecting the technology to be used for pharmacogenetic implementation, it is essential to take into consideration numerous factors, most of them related to the assets that must be available to the molecular biology laboratory of the participating center. At the same time, it must be remembered that the different technologies are complementary and the decision to prioritize one over another should be made based on the specific clinical condition of the patient. A detailed description of pharmacogenetic technologies may be found in van der Lee M *et al.*<sup>6</sup>. The Annex included here provide a detailed explanation of the reasons behind the choice of the technological approach used.

The main limitations of this study are its small sample size and the failure to validate the genomic findings identified by means of *in vitro*, *ex vivo* or *in vivo*, molecular functional studies and subsequently validate the genotype-phenotype correlation in the studied patients. Another limitation is the failure to obtain information about the pharmacological treatment that patients were on at the time of —or before— the study, which could have been influenced by the pharmacogenetic alleles identified. Nor was there any intervention made regarding prescription of the medication, or were the patients' health outcomes analyzed to evaluate the therapeutic interventions or their clinical relevance. Although that was not one of the goals of the study and the clinical impact of the pharmacogenetic alleles studied has admittedly been well-described in the literature, such evaluations could be useful to clinically validate the platform. It is estimated that around 24% of the general population receive a medication affected by their genotype<sup>7</sup>. What is more, this prevalence could be even higher in patients with the characteristics of the subject included in this study.

## Funding

This article was funded by an All SEFF grant for hospital pharmacy research.

## Acknowledgements

The authors wish to thank the staff at the Hospital Pharmacy Department of the A Coruña Hospital who were in charge of looking after the subjects of this study. A special thanks goes to Teresa Calleja Chucá, María Mateos Salvador and Elena Fernández Gabriel.

We would also like to thank the Health in Code staff members, who contributed to the processing and analysis of the samples. A special thanks goes to the members of the pharmacogenetics team (Sara Santana, Maite García, Iria Gómez and Rosalía Peteiro), the quality team (Dolores Salvado), the laboratory team (Lisi Santiago, Isaac Rosa, Raquel Calvo, Marta Neira, María del Pilar González and Luis Santomé) and the bioinformatics

team (Andrea Grana, Roberto Noya, Pablo García, Pablo Cabaleiro and David de Uña).

### Conflict of interest

Luis Ramudo Cela is a member of the scientific committee at Health in Code. The other authors declare to have no conflict of interest.

### Contribution to the scientific literature

The present study demonstrates the usefulness of implementing next generation sequencing-based pharmacogenomic processes in clinical practice with a view to identifying both common and rare clinically actionable variants not studied previously by conventional approaches.

## ANNEX 1

### Selection of the best technological approach

When selecting the technology for implementing a pharmacogenetic approach, it is crucial to consider a series of factors, most of them dependent on the assets and resources available to the molecular biology laboratory where the testing will be carried out. It is also important to bear in mind that the different technologies are complementary, and the decision to prioritize one over another should be made on the basis of the patients' clinical situation.

Our hospital was already using NGS technology for diagnostic studies, and had obtained a large volume of samples prior to the setting up of the pharmacogenetics panel used in the study. Moreover, the team of molecular biologists, IT specialists and physicians who participated in the study had already gained significant experience in the management of purpose-developed "tailor-made" panels, databases and bioinformatic algorithms. This made it easier to carry out the required NCS processing and to acquire enough affordable reagents to deal with the high volume of work involved. Also, the possibility of combining pharmacogenetic and diagnostic samples in one single sequencing pool makes it possible to work with smaller batches of pharmacogenetic samples without the risk of excessive sample accumulations (which is an important limitation to the use of dedicated processes and is particularly important for array rPCR technologies, where sample volumes are typically low). Although the theoretical per-sample cost for array rPCR procedures is lower than the sample cost for NGS procedures, when such factors are considered as the depreciation of new equipment, the development of new workflows, the extra cost of personalizing the arrays and the need to use a larger number of sample batches, the implementation

of this technology usually turns out to be more disadvantageous than adapting an already-implemented NGS procedure. New process automation systems such as the Magnis NGS Prep System, or Agilent's Bravo Automated Liquid Handling Platform allow a reduction of NGS preparation times in the wet lab of up to 48 hours. Mean NGS response times in our center are of 3-5 weeks from the arrival of the sample (including bioinformatic data processing and preparation of the clinical report). Emergency clinical scenarios (e.g., DPYD studies prior to treatment with fluoropyrimidines) may be addressed with more targeted complementary technologies such as Sanger sequencing or low-scale rPCR.

While NGS panels that include a set of genes of interest do not need to have their design updated following the publication of new variants of interest for those genes, targeted technologies require either updating their design with any non-included variant or applying a complementary technique to ensure the success of the study.

The strengths of the platform include the fact that the laboratory is UNE-EN ISO 15189 and CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) certified, both accreditations covering NGS pharmacogenetic procedures. In addition, the platform has been validated by comparative studies performed by institutions from different geographical areas (the College of American Pathologists [CAP]), the European Molecular Genetics Quality Network [EMQN]) and the Spanish Society of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics (SEFFT). The platform could be used by centers wishing to outsource the process or may alternatively be implemented in centers that possess the required equipment.

**Table 1.** Clinical actionability of the recommendations of pharmacogenetic clinical guidelines grouped by drug, gene, and phenotype (or genotype, if appropriate)

Drug	Gene	Phenotype / genotype	CPIC	DPWG	CPNDS	
Abacavir	HLA-B	Positive *57:01	Yes	Yes		
		Negative 15:01	No	No		
Acenocoumarol	VKORC1	het. c.-1639G>A		Yes		
		hom. c.-1639G>A		Conditional		
		NC c.-1639G>A		Conditional		
Aloprurinol	HLA-B	*58:01 negative	No			
		*58:01 positive	Si			
Amitriptyline	CYP2C19	IM	Conditional			
		NM	No			
		PM	Si			
		RM	Si			
	CYP2D6	UM	Si		Si	
		IM	Si		Si	
		NM	No		No	
		PM	Yes		Yes	
Aripiprazole	CYP2D6	UM	Yes	Yes		
		IM		Conditional		
		NM		No		
		PM		Yes		
		UM		Conditional		

**Table 1 (cont.).** Clinical actionability of the recommendations of pharmacogenetic clinical guidelines grouped by drug, gene, and phenotype (or genotype, if appropriate)

Drug	Gene	Phenotype / genotype	CPIC	DPWG	CPNDS
Atazanavir	UGT1A1	IM	Conditional		
		NM	No		
		PM	Yes		
Atomoxetine	CYP2D6	IM	Conditional	Conditional	
		NM	Conditional	No	
		PM	Conditional	Yes	
		UM	Conditional	Conditional	
Atorvastatin	SLCO1B1	DF		Yes	
		NF		No	
		PF		Yes	
Azathioprine	NUDT15	IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
	TPMT	IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
Brexpiprazole	CYP2D6	IM		Conditional	
		NM		No	
		PM		Yes	
		UM		Conditional	
Capecitabine	DPYD	IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
Carbamazepine	HLA-A	31:01 negative	No		No
		31:01 positive	Yes		Yes
	HLA-B	* 15:02 negative	No		No
		* 15:02 negative	Yes		Yes
Celecoxib	CYP2C9	IM	Yes		
		NM	No		
		PM	Yes		
Citalopram	CYP2C19	IM	Conditional	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
		RM	Yes	Conditional	
		UM	Yes	Conditional	
Clomipramine	CYP2C19	IM	Conditional	Conditional	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Conditional	
		RM	Yes	Yes	
	CYP2D6	UM	Yes	Yes	
		IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
Clopidogrel	CYP2C19	PM	Yes	Yes	
		RM	Conditional	Conditional	
		UM	Conditional	Conditional	

**Table 1 (cont.).** Clinical actionability of the recommendations of pharmacogenetic clinical guidelines grouped by drug, gene, and phenotype (or genotype, if appropriate)

Drug	Gene	Phenotype / genotype	CPIC	DPWG	CPNDS
Codeine	CYP2D6	IM	Yes	Conditional	No
		NM	No	No	No
		PM	Yes	Yes	Yes
		UM	Yes	Yes	Yes
Desflurane	CACNA1S	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
	RYR1	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
Desipramine	CYP2D6	IM	Yes		
		NM	No		
		PM	Yes		
		UM	Yes		
Dexlansoprazole	CYP2C19	IM	Yes		
		NM	Yes		
		PM	Yes		
		RM	Yes		
		UM	Yes		
Doxepin	CYP2C19	IM	Conditional		
		NM	No		
		PM	Yes		
		RM	Yes		
	CYP2D6	UM	Yes		
		IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
Efavirenz	CYP2B6	UM	Yes	Yes	
		IM	Yes	Conditional	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
		RM	Conditional	Conditional	
Eliglustat	CYP2D6	UM	Conditional	Conditional	
		IM		Yes	
		NM		No	
		PM		Yes	
Enflurane	CACNA1S	UM		Yes	
		NM		No	
	RYR1	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
Escitalopram	CYP2C19	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
		IM	Conditional	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
Flecainide	CYP2D6	RM	Yes	Yes	
		UM	Yes	Yes	
		IM		Yes	
		NM		No	
	CYP2D6	PM		Yes	
		UM		Conditional	
		IM		Yes	

**Table 1 (cont.).** Clinical actionability of the recommendations of pharmacogenetic clinical guidelines grouped by drug, gene, and phenotype (or genotype, if appropriate)

Drug	Gene	Phenotype / genotype	CPIC	DPWG	CPNDS
Flucytosine	DPYD	IM		Yes	
		NM		No	
		PM		Yes	
Flucloxacillin	HLA-B	*57:01 negative		No	
		*57:01 positive		Yes	
Fluorouracil	DPYD	IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
Flurbiprofen	CYP2C9	IM	Yes		
		NM	No		
		PM	Yes		
Fluvoxamine	CYP2D6	IM	Conditional		
		NM	No		
		PM	Yes		
		UM	Conditional		
Fosphenytoin	CYP2C9	IM	Yes		
		NM	No		
		PM	Yes		
	HLA-B	*15:02 negative	No		
		*15:02 positive	Yes		
Haloperidol	CYP2D6	IM		Conditional	
		NM		No	
		PM		Yes	
		UM		Conditional	
Halothane	CACNA1S	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
	RYR1	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
Hydrocodone	CYP2D6	IM	Conditional		
		NM	No		
		PM	Conditional		
Ibuprofen	CYP2C9	IM	Yes		
		NM	No		
		PM	Yes		
Imipramine	CYP2C19	IM	Conditional	Conditional	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
		RM	Yes	Conditional	
	CYP2D6	UM	Yes	Conditional	
		IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
Irinotecan	UGT1A1	PM	Yes	Yes	
		IM		No	
		NM		No	
		PM		Yes	

**Table 1 (cont.).** Clinical actionability of the recommendations of pharmacogenetic clinical guidelines grouped by drug, gene, and phenotype (or genotype, if appropriate)

Drug	Gene	Phenotype / genotype	CPIC	DPWG	CPNDS
Isoflurane	CACNA1S	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
	RYR1	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
Lansoprazole	CYP2C19	IM	Yes	Conditional	
		NM	Yes	No	
		PM	Yes	Conditional	
		RM	Yes	Yes	
		UM	Yes	Yes	
Lornoxicam	CYP2C9	IM	Yes		
		NM	No		
		PM	Yes		
Meloxicam	CYP2C9	IM	Yes		
		NM	No		
		PM	Yes		
Mercaptopurine	NUDT15	IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
	TPMT	IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
Methoxyflurane	CACNA1S	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
	RYR1	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
Metoprolol	CYP2D6	IM		Yes	
		NM		No	
		PM		Yes	
		UM		Yes	
Nortriptyline	CYP2D6	IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
		UM	Yes	Yes	
Omeprazole	CYP2C19	IM	Yes	Conditional	
		NM	Yes	No	
		PM	Yes	Conditional	
		RM	Yes	Yes	
		UM	Yes	Yes	
Ondansetron	CYP2D6	IM	Conditional		
		NM	No		
		PM	Conditional		
		UM	Yes		
Oxcarbazepine	HLA-B	*15:02 negative	No		
		*15:02 positive	Yes		
Pantoprazole	CYP2C19	IM	Yes	Conditional	
		NM	Yes	No	
		PM	Yes	Conditional	
		RM	Yes	Yes	
		UM	Yes	Yes	



**Table 1 (cont.).** Clinical actionability of the recommendations of pharmacogenetic clinical guidelines grouped by drug, gene, and phenotype (or genotype, if appropriate)

Drug	Gene	Phenotype / genotype	CPIC	DPWG	CPNDS
Paroxetine	CYP2D6	IM	Conditional	Conditional	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Conditional	
		UM	Yes	Yes	
Phenprocoumon	VKORC1	het. c.-1639G>A		No	
		hom. c.-1639G>A		Yes	
		NC c.-1639G>A		Yes	
Phenytoin	CYP2C9	IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
	HLA-B	*15:02 negative	No		
		*15:02 positive	Yes		
Pimozide	CYP2D6	IM		Yes	
		NM		No	
		PM		Yes	
		UM		Conditional	
Piroxicam	CYP2C9	IM	Yes		
		NM	No		
		PM	Yes		
Propafenone	CYP2D6	IM		Conditional	
		NM		No	
		PM		Yes	
		UM		Conditional	
Rasburicase	G6PD	DA	Yes		
		NA	No		
		VA	Conditional		
Risperidone	CYP2D6	IM		Conditional	
		NM		No	
		PM		Yes	
		UM		Yes	
Sertraline	CYP2C19	IM	Conditional	Conditional	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
		RM	Conditional	Conditional	
		UM	Conditional	Conditional	
Sevoflurane	CACNA1S	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
	RYR1	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
Simvastatin	SLCO1B1	DF	Yes	Yes	
		NF	No	No	
		PF	Yes	Yes	
Siponimod	CYP2C9	IM		Yes	
		NM		No	
		PM		Yes	

**Table 1 (cont.).** Clinical actionability of the recommendations of pharmacogenetic clinical guidelines grouped by drug, gene, and phenotype (or genotype, if appropriate)

Drug	Gene	Phenotype / genotype	CPIC	DPWG	CPNDS
Succinylcholine	CACNA1S	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
	RYR1	MH negative	No		
		MH positive	Yes		
Systemic estrogenic contraceptives	F5	FVL negative		No	
		FVL positive		Yes	
Tacrolimus	CYP3A5	IM	Yes	Yes	
		NM	Yes	Yes	
		PM	No	No	
Tamoxifen	CYP2D6	IM	Yes	Yes	Yes
		NM	No	No	No
		PM	Yes	Yes	Yes
		UM	Conditional	Conditional	Conditional
Tenoxicam	CYP2C9	IM	Yes		
		NM	No		
		PM	Yes		
Thioguanine	NUDT15	IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
	TPMT	IM	Yes	Yes	
		NM	No	No	
Tramadol	CYP2D6	PM	Yes	Conditional	
		UM	Yes	Yes	
		IM	Conditional	Conditional	
Trimipramine	CYP2C19	NM	No		
		PM	Yes		
		RM	Yes		
		UM	Yes		
	CYP2D6	IM	Yes		
		NM	No		
		PM	Yes		
Tropisetron	CYP2D6	UM	Yes		
		IM	Conditional		
		NM	No		
		PM	Conditional		
Venlafaxine	CYP2D6	UM	Yes		
		IM	Conditional	Yes	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
Voriconazole	CYP2C19	UM	Yes		
		IM	Conditional	Conditional	
		NM	No	No	
		PM	Yes	Yes	
		RM	Yes	Yes	

**Table 1 (cont.).** Clinical actionability of the recommendations of pharmacogenetic clinical guidelines grouped by drug, gene, and phenotype (or genotype, if appropriate)

Drug	Gene	Phenotype / genotype	CPIC	DPWG	CPNDS	
Warfarin	CYP2C9	IM	Yes	Yes	Yes	
		NM	Yes	No	Yes	
		PM	Yes	Yes	Yes	
	CYP4F2	IM	Yes			
		NM	No			
		PM	Yes			
	VKORC1	het. c.-1639G>A	Yes		No	Yes
		hom. c.-1639G>A	Yes		Yes	Yes
NC c.-1639G>A		Yes		Yes	Yes	
Zuclopenthixol	CYP2D6	IM		Yes		
		NM		No		
		PM		Yes		
		UM		Conditional		

CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; CPNDS: Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety; DA: decreased activity; DF: decreased function; DPWG: Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy-Pharmacogenetics Working Group; FVL: factor V Leiden; het.: heterozygosis; hom.: homozygosis; IF: increased function; IM: intermediate metabolizer; MH: malignant hyperthermia; NA: normal activity; NC: non-carrier; NF: normal function; NM: normal metabolizer; PF: poor function; PM: poor metabolizer; RM: rapid metabolizer; UM: ultrarapid metabolizer; VA: variable activity.

Clinical actionability classification. Non-actionable: no pharmacogenic alleles are present; conditional: there is a pharmacogenic allele that alters the activity of the coded enzyme or protein, but changes to the prescription are either contingent on the concomitant presence of other risk factors such as disease, use of high doses, chronic use of the treatment, etc. or not recommended due to lack of sufficient information. In the latter case, the guidelines recommend close monitorization. Actionable: the guidelines recommend dose adjustments or selection of an alternative treatment in carriers with no other risk factors.

**Table 2.** Genotypes identified and their frequency in the studied population, grouped by gene and phenotype

Gene	Phenotype	Genotype	Nr (%)
CACNA1S	Negative	No high-risk MH variant present (rs1800559, rs772226819)	41 (100)
			41 (100)
CYP2B6	Intermediate metabolizer	*14/*6 <sup>a</sup>	1 (2.4)
		*1A/*6A; *4A/*9A	7 (17.1)
		*1A/*7A; *5A/*6A	1 (2.4)
		*4A/*9A; *1A/*6A	4 (9.8)
		*5A/*6A; *1A/*7A	1 (2.4)
	Normal metabolizer	*6A/*6 <sup>a</sup>	1 (2.4)
		*1A/*1 <sup>a</sup>	14 (34.1)
		*1A/*2 <sup>a</sup>	3 (7.3)
		*1A/*5 <sup>a</sup>	3 (7.3)
		*5A/*5 <sup>a</sup>	1 (2.4)
Rapid metabolizer	*1A/*4 <sup>a</sup>	2 (4.9)	
	*22A/*5 <sup>a</sup>	1 (2.4)	
	*2A/*4 <sup>a</sup>	1 (2.4)	
	*4A/*5 <sup>a</sup>	1 (2.4)	
CYP2C19	Intermediate metabolizer	*17/*2 <sup>a</sup>	1 (2.4)
		*1A/*2 <sup>a</sup>	9 (22)
	Normal metabolizer	*1A/*2B	4 (9.8)
		*1A/*1 <sup>a</sup>	18 (43.9)
CYP2C9	Rapid metabolizer	*1A/*17	6 (14.6)
	Ultrarapid metabolizer	*17/*17	3 (7.3)
CYP2C9	Intermediate metabolizer	*1/*2	7 (17.1)
		*1/*3	6 (14.6)
	Normal metabolizer	*1/*1	28 (68.3)

**Table 2 (cont.).** Genotypes identified and their frequency in the studied population, grouped by gene and phenotype

Gene	Phenotype	Genotype	Nr (%)
CYP2D6	Intermediate metabolizer	*10A/*5	1 (2.4)
		*1A/*3A	1 (2.4)
		*1A/*4A	6 (14.6)
		*1A/*5	2 (4.9)
		*2A/*4A	7 (17.1)
		*2A/*5	1 (2.4)
		*4A/*41	1 (2.4)
	Normal metabolizer	*1A/*1A	5 (12.2)
		*1A/*2A	9 (22)
		*1A/*41	2 (4.9)
		*2A/*41	1 (2.4)
		*2A/*9	1 (2.4)
		*2Ax2/*4A	2 (4.9)
Poor metabolizer	*6A/*5	1 (2.4)	
Ultrarapid metabolizer	*1Ax2/*1A	1 (2.4)	
CYP3A5	Intermediate metabolizer	*1A/*3C	5 (12.2)
	Poor metabolizer	*3C/*3C	35 (85.4)
		*3C/*6	1 (2.4)
CYP4F2	Intermediate metabolizer	*1/*3	10 (24.4)
		*2/*3	11 (26.8)
		*3/*3	1 (2.4)
	Normal metabolizer	*1/*1	16 (39)
	Poor metabolizer	*2+3/*2+3	2 (4.9)
		*2+3/*3	1 (2.4)
DPYD	Intermediate metabolizer	*1/c.1905+1G>A (*2A)	1 (2.4)
	Normal metabolizer	*1/*1	40 (97.6)
F5	Negative	Non-carrier FVL	41 (100)
G6PD	Normal activity	B (homozygosis)	1 (2.4)
		B (homozygosis)	40 (97.6)
HLA-A	Negative	c.*66A= (rs1061235-A)/c.*66A= (rs1061235-A)	38 (92.7)
	Positive (HLA-A*31:01 het.)	c.*66A= (rs1061235-A)/c.*66A>T (rs1061235-T) (*31:01)	3 (7.3)
HLA-B	Negative	B*07:02:01/B*35:08:01	1 (2.4)
		B*07:02:01/B*37:01:01	1 (2.4)
		B*07:02:01/B*38:01:01	1 (2.4)
		B*08:01:01/B*14:02:01	1 (2.4)
		B*08:01:01/B*15:01:01:01	1 (2.4)
		B*08:01:01/B*18:01:01:01	1 (2.4)
		B*08:01:01/B*35:08:01	1 (2.4)
		B*08:01:01/B*44:02:01:01	1 (2.4)
		B*13:02:01/B*14:02:01	1 (2.4)
		B*15:01:01:01/B*49:01:01	1 (2.4)
		B*15:16:01/B*44:03:01	1 (2.4)
		B*18:01:01:01/B*53:01:01	1 (2.4)
		B*35:01:01:01/B*14:02:01	1 (2.4)
		B*35:01:01:01/B*18:01:01:01	1 (2.4)
		B*40:02:01/B*14:02:01	1 (2.4)
		B*40:02:01/B*55:01:01	2 (4.9)
B*40:04/B*14:02:01	1 (2.4)		

**Table 2 (cont.).** Genotypes identified and their frequency in the studied population, grouped by gene and phenotype

Gene	Phenotype	Genotype	Nr (%)
HLA-B	Negative	B*41:01/B*44:03:01	1 (2.4)
		B*44:02:01:01/B*15:16:01	1 (2.4)
		B*44:02:01:01/B*18:01:01:01	1 (2.4)
		B*44:02:01:01/B*27:02:01	1 (2.4)
		B*44:02:01:01/B*51:01:07	1 (2.4)
		B*44:03:01/B*44:02:01:01	1 (2.4)
		B*44:03:01/B*49:01:01	1 (2.4)
		B*44:03:01/B*51:01:01	1 (2.4)
		B*49:01:01/B*49:01:01	1 (2.4)
		B*49:01:01/B*51:01:01	1 (2.4)
		B*49:01:01/B*55:01:01	2 (4.9)
		B*50:01:01/B*51:01:01	1 (2.4)
		B*51:01:01/B*35:01:01:01	1 (2.4)
		B*51:01:01/B*40:02:01	1 (2.4)
		B*51:01:01/B*44:02:01:01	1 (2.4)
		B*51:01:01/B*50:01:01	1 (2.4)
	B*53:01:01/B*38:01:01	1 (2.4)	
	B*55:01:01/B*15:16:01	1 (2.4)	
	Positive (HLA-B*58:01 het.)	B*13:02:01/B*58:01:01	1 (2.4)
		B*37:01:01/B*58:01:01	1 (2.4)
B*44:02:01:01/B*58:01:01		1 (2.4)	
B*58:01:01/B*27:05:02		1 (2.4)	
NUDT15	Normal metabolizer	*1A/*1A	41 (100)
RYR1	Negative	No high-risk MH variant present	41 (100)
SLCO1B1	Increased function	*14/*1B	1 (2.4)
	Normal function	*1A/*1A	2 (4.9)
		*1A/*1B	11 (26.8)
		*1A/*21	3 (7.3)
		*1B/*21	1 (2.4)
	Normal function; increased function	*1A/*14; *1B/*4	1 (2.4)
		*1B/*4; *1A/*14	8 (19.5)
	Poor function	*15/*5	1 (2.4)
	Decreased function	*14/*15	2 (4.9)
		*14/*17	1 (2.4)
*14/*5; *15/*4		1 (2.4)	
*15/*1B		1 (2.4)	
*15/*4; *14/*5		1 (2.4)	
*1A/*15; *1B/*5		1 (2.4)	
*1A/*17; *21/*5		1 (2.4)	
*1A/*5		3 (7.3)	
*1B/*5; *1A/*15		2 (4.9)	
Intermediate metabolizer		*1/*2	2 (4.9)
TPMT	Intermediate metabolizer; Poor metabolizer	*1/*3A; *3B/*3C	3 (7.3)
		*3B/*3C; *1/*3A	34 (82.9)
	Normal metabolizer	*1/*1	2 (4.9)

**Table 2 (cont.).** Genotypes identified and their frequency in the studied population, grouped by gene and phenotype

Gene	Phenotype	Genotype	Nr (%)		
UGT1A1	Intermediate metabolizer	*1/*28+60; *28/*60	2 (4.9)		
		*1/*28+60+93; *28+60/*93	4 (9.8)		
		*28/*60; *1/*28+60	1 (2.4)		
		*28+60/*93; *1/*28+60+93	5 (12.2)		
		*28+60+93/*60	5 (12.2)		
		*1/*1	13 (31.7)		
UGT1A1	Normal metabolizer	*1/*60	8 (19.5)		
		*28+60+93/*28+60+93	1 (2.4)		
		*1/*36+60; *36/*60	1 (2.4)		
		Normal sensitivity to coumarins	Non-carrier c.-1639G>A (rs9923231)	13 (31.7)	
			Highly increased sensitivity to coumarins	Homozygous carrier c.-1639G>A (rs9923231)	5 (12.2)
				Increased sensitivity to coumarins	Heterozygous carrier c.-1639G>A (rs9923231)

FVL: factor V Leiden; het.: heterozygosis; hom.: homozygosis; MH: malignant hyperthermia.  
The B allele in the *G6PD* gene corresponded to the wild-type reference allele.

**Table 3.** Genetic variants identified, frequency in the study population and other associated data

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOSES	HETEROZYGOSES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOSES	HOMOZYGOSES_FREQ	ALLELE_FREQ
CYP2B6	NP_000758.1:p.(Leu238=)	NM_000767.4:c.714G>A	NC_000019.9:g.41515192G>A	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,031	0,0891	0,3094	0,0891	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1:p.(Pro72=)	NM_000767.4:c.216G>C	NC_000019.9:g.41509950G>C	Coding exon	Synonymous	NO	NO	3,718	5,043	4,9602	5,0489	4	9,756097561	0	2,43902439	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Arg140Gln	NM_000767.4:c.419G>A	NC_000019.9:g.41510286G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	20,9	0,3455	0,3428	0,3357	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Arg22Cys	NM_000767.4:c.64C>T	NC_000019.9:g.41497274C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	17,44	4,896	4,8301	4,8903	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Arg487Cys	NM_000767.4:c.1459C>T	NC_000019.9:g.41522715C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,31	9,0906	8,7843	8,9391	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Gln172His	NM_000767.4:c.516G>T	NC_000019.9:g.41512841G>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	27,319	27,0857	27,4879	14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
CYP2B6	NP_000758.1:p.Gly611Leu	NM_000767.4:c.62A>T	NC_000019.9:g.41497272A>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,117	0,3857	0,4042	0,3846	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Lys262Arg	NM_000767.4:c.785A>G	NC_000019.9:g.41515263A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	5,6317	14,7183	5,6317	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Lys611Thr	NM_000767.4:c.182A>C	NC_000019.9:g.41509916A>C	Coding exon	Nonsynonymous	YES	NO	15,67	0,0017	0,0032	0,0017	20	48,7804878	5	12,19512195	18,29268293
CYP2B6		NM_000767.4:c.1153A>C	NC_000019.9:g.41518570C>T	Intron		YES	NO	1,345	0,019	0,0163	0,019	20	48,7804878	5	12,19512195	18,29268293
CYP2B6		NM_000767.4:c.1294-53C>T	NC_000019.9:g.41518773C>T	Intron		NO	NO	1,133	26,6997	31,6893	2	4,87804878	0	1,219512195		
CYP2B6		NM_000767.4:c.334+34T>G	NC_000019.9:g.41510102T>G	Intron		NO	NO	11,39	0,0009	0,3152	21	51,2195122	16	39,02439024	32,31707317	
CYP2B6		NM_000767.4:c.335-14C>G	NC_000019.9:g.41510188C>G	Intron		NO	NO	6,01	0,2709	0,2791	0,2641	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6		NM_000767.4:c.485-1007C>G	NC_000019.9:g.41511803C>G	Intron		NO	NO	9,023	28,318	29,1334	1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2B6		NM_000767.4:c.485-18C>T	NC_000019.9:g.41512792C>T	Intron		NO	NO	4,528	33,5284	33,1657	33,3375	21	51,2195122	16	39,02439024	32,31707317
CYP2B6		NM_000767.4:c.646-17C>T	NC_000019.9:g.41515107C>T	Intron		NO	NO	4,245	1,8462	1,7689	2,0419	6	14,63414634	0	3,658536585	
CYP2B6		NM_000767.4:c.822+183G>A	NC_000019.9:g.41515483G>A	Intron		NO	NO	2,561	68,8008	76,1581	14	34,14634146	0	8,536585366		
CYP2B6		NM_000767.4:c.822+40A>T	NC_000019.9:g.41515340A>T	Intron		NO	NO	2,446			1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2B6		NM_000767.4:c.822+50G>A	NC_000019.9:g.41515350G>A	Intron		NO	NO	5,156	1,3805	0,2056	1,3805	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6		NM_000767.4:c.823-197T>C	NC_000019.9:g.41515702T>C	Intron		NO	NO	1,759	66,5122	73,4824	6	14,63414634	0	3,658536585		
CYP2B6		NM_000767.4:c.82T>C	NC_000019.9:g.41497129T>C	Intron		NO	YES		1,6546	1,6374	14	34,14634146	0	8,536585366		
CYP2C19	NP_000760.1:p.(Pro227=)	NM_000769.2:c.681G>A	NC_000010.10:g.96541616G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	5,686	18,5627	17,4893	18,7069	14	34,14634146	0	8,536585366	
CYP2C19	NP_000760.1:p.(Pro33=)	NM_000769.2:c.99T>C	NC_000010.10:g.96522561T>C	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,096	7,8891	7,6424	7,9405	6	14,63414634	0	3,658536585	
CYP2C19	NP_000760.1:p.(Val330=)	NM_000769.2:c.990C>T	NC_000010.10:g.96602622C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	7,62	18,3515	17,7101	18,501	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1:p.Arg125His	NM_000769.2:c.374G>A	NC_000010.10:g.96535189G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	23	0,0297	0,0343	0,0297	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1:p.Gln92Asp	NM_000769.2:c.276G>C	NC_000010.10:g.96534922G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,026	2,3597	2,2587	2,3019	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1:p.Ile222Val	NM_000769.2:c.664A>G	NC_000010.10:g.96541599A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,02			1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2C19	NP_000760.1:p.Val331Ile	NM_000769.2:c.991G>A	NC_000010.10:g.96602623G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,001	6,2417	5,9734	6,1866	7	17,07317073	0	4,268292683	
CYP2C19		NM_000769.2:c.332-23A>G	NC_000010.10:g.96535124A>G	Intron		NO	NO	5,31	18,6267	17,9538	18,7942	7	17,07317073	3	7,317073171	7,926829268
CYP2C19		NM_000769.2:c.-806C>T	NC_000010.10:g.96521657C>T	Intron		NO	YES		20,5184	15,3155	13	31,70731707	0	7,926829268		
CYP2C19		NM_000769.2:c.820-51C>G	NC_000010.10:g.96580202C>G	Intron		NO	NO	1,805	18,6111	17,9388	18,7809	3	7,317073171	1	2,43902439	3,048780488
CYP2C9	NP_000762.2:p.(Gly475=)	NM_000771.3:c.1425A>T	NC_000010.10:g.96748737A>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,01	6,3769	6,1589	6,3181	29	70,73170732	0	17,68292683	
CYP2C9	NP_000762.2:p.(Phe267=)	NM_000771.3:c.801C>T	NC_000010.10:g.96709023C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	15,43	0,0812	0,0831	0,0811	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2C9	NP_000762.2:p.Arg144Cys	NM_000771.3:c.430C>T	NC_000010.10:g.96702047C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	29,1	9,1435	9,0956	8,971	13	31,70731707	0	7,926829268	







**Table 3 (cont.).** Genetic variants identified, frequency in the study population and other associated data

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
HLAB	NP_005505.2:p.(Gly231=)	NM_005514.7:c.693T>C	NC_000006.11:g.31323296A>G	Coding exon	Synonymous	NO	YES	7,193	84,891	85,089		15	36,58536585	4	9,756097561	14,02439024
HLAB	NP_005505.2:p.(Gly245=)	NM_005514.7:c.735C>G	NC_000006.11:g.31323254G>C	Coding exon	Synonymous	NO	YES	6,808	7,6505	9,9069	92,4079	5	12,19512195	0		3,048780488
HLAB	NP_005505.2:p.(His137=)	NM_005514.7:c.411T>C	NC_000006.11:g.31324152A>G	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,062	3,7801	3,3778		5	12,19512195	0		3,048780488
HLAB	NP_005505.2:p.(His212=)	NM_005514.7:c.636C>T	NC_000006.11:g.31323353G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	1,129	39,6858	39,8976		39	95,12195122	2	4,87804878	26,2195122
HLAB	NP_005505.2:p.(His287=)	NM_005514.7:c.861T>C	NC_000006.11:g.31323128A>G	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,162	17,3756	4,5488		33	80,48780488	7	17,07317073	28,65853659
HLAB	NP_005505.2:p.(Ile47=)	NM_005514.7:c.141C>T	NC_000006.11:g.31324667G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	9,471	7,4514	5,7783		32	78,04878049	0		19,51219512
HLAB	NP_005505.2:p.(Leu102=)	NM_005514.7:c.306G>T	NC_000006.11:g.31324502C>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	12,65	0	0		18	43,90243902	15	36,58536585	29,26829268
HLAB	NP_005505.2:p.(Leu119=)	NM_005514.7:c.357C>G	NC_000006.11:g.31324206G>C	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,613			92,1658	23	56,09756098	13	31,70731707	29,87804878
HLAB	NP_005505.2:p.(Leu119=)	NM_005514.7:c.357C>T	NC_000006.11:g.31324206G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	2,647	7,1791	8,6844		34	82,92682927	0		20,73170732
HLAB	NP_005505.2:p.(Lys145=)	NM_005514.7:c.435G>A	NC_000006.11:g.31324128C>T	Coding exon	Synonymous	NO	YES	10,74	8,2054	6,8021		9	21,95121951	0		5,487804878
HLAB	NP_005505.2:p.(Pro129=)	NM_005514.7:c.387G>C	NC_000006.11:g.31324176C>G	Coding exon	Synonymous	NO	YES	10,76	7,772	8,9058	92,228	19	46,34146341	19	46,34146341	34,75609756
HLAB	NP_005505.2:p.(Pro291=)	NM_005514.7:c.873G>A	NC_000006.11:g.31323116C>T	Coding exon	Synonymous	NO	YES	12,46	4,7356	3,3684		2	4,87804878	0		1,219512195
HLAB	NP_005505.2:p.(Pro300=)	NM_005514.7:c.900G>A	NC_000006.11:g.31322996C>T	Coding exon	Synonymous	YES	YES	12,23	57,593	57,7534		12	29,26829268	1	2,43902439	8,536585366
HLAB	NP_005505.2:p.(Pro71=)	NM_005514.7:c.213G>C	NC_000006.11:g.31324595C>G	Coding exon	Synonymous	NO	YES	11,63	16,2895	16,1718	81,6462	19	46,34146341	12	29,26829268	26,2195122
HLAB	NP_005505.2:p.(Pro74=)	NM_005514.7:c.222G>A	NC_000006.11:g.31324586C>T	Coding exon	Synonymous	NO	YES	14,2	29,0403	34,9386		20	48,7804878	5	12,19512195	18,29268293
HLAB	NP_005505.2:p.(Ser121=)	NM_005514.7:c.363C>T	NC_000006.11:g.31324200G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	4,694	3,2343	3,3339		11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HLAB	NP_005505.2:p.(Ser26=)	NM_005514.7:c.78C>T	NC_000006.11:g.31324730G>A	Coding exon	Synonymous	YES	YES	11,68	1,3664	0,386		6	14,63414634	33	80,48780488	43,90243902
HLAB	NP_005505.2:p.(Ser336=)	NM_005514.7:c.1008T>C	NC_000006.11:g.31322888A>G	Coding exon	Synonymous	YES	YES	4,089	77,1272	76,5535		1	2,43902439	0		0,609756098
HLAB	NP_005505.2:p.(Ser48=)	NM_005514.7:c.144A>C	NC_000006.11:g.31324664T>G	Coding exon	Synonymous	NO	YES	8,045	12,6143	15,7518	13,0793	1	2,43902439	0		0,609756098
HLAB	NP_005505.2:p.(Thr118=)	NM_005514.7:c.354C>T	NC_000006.11:g.31324209G>A	Coding exon	Synonymous	YES	YES	7,178	0			20	48,7804878	3	7,317073171	15,85365854
HLAB	NP_005505.2:p.(Thr158=)	NM_005514.7:c.474C>T	NC_000006.11:g.31324089G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	11,16	3,6372	2,2775		17	41,46341463	13	31,70731707	26,2195122
HLAB	NP_005505.2:p.(Thr162=)	NM_005514.7:c.486G>A	NC_000006.11:g.31324077C>T	Coding exon	Synonymous	NO	YES	13,48	1,5883	1,6212		40	97,56097561	1	2,43902439	25,6097561
HLAB	NP_005505.2:p.(Thr162=)	NM_005514.7:c.486G>C	NC_000006.11:g.31324077C>G	Coding exon	Synonymous	NO	YES	10,69	38,6657	41,2848	59,7864	2	4,87804878	0		1,219512195
HLAB	NP_005505.2:p.(Thr252=)	NM_005514.7:c.756T>C	NC_000006.11:g.31323233A>G	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,035	44,5239	43,3704		13	31,70731707	0		7,926829268
HLAB	NP_005505.2:p.(Thr282=)	NM_005514.7:c.846A>G	NC_000006.11:g.31323143T>C	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,138	18,071	4,7174		15	36,58536585	0		9,146341463
HLAB	NP_005505.2:p.(Thr55=)	NM_005514.7:c.165C>G	NC_000006.11:g.31324643G>C	Coding exon	Synonymous	NO	YES	8,619	37,883	42,6687	62,1316	16	39,02439024	0		9,756097561
HLAB	NP_005505.2:p.(Tyr123=)	NM_005514.7:c.369C>T	NC_000006.11:g.31324194G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,212	23,9087	33,508		15	36,58536585	0		9,146341463
HLAB	NP_005505.2:p.(Val285=)	NM_005514.7:c.855A>G	NC_000006.11:g.31323134T>C	Coding exon	Synonymous	NO	YES	13,32	17,7441	3,9315		34	82,92682927	3	7,317073171	24,3902439
HLAB	NP_005505.2:p.(Val285=)	NM_005514.7:c.855A>T	NC_000006.11:g.31323134T>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	2,456	0,0442	0,0437	82,2117	18	43,90243902	0		10,97560976
HLAB	NP_005505.2:p.(Ala156Gly)	NM_005514.7:c.44C>G	NC_000006.11:g.31324892G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	7,314	39,9684	46,0736	57,8691	3	7,317073171	0		1,829268293
HLAB	NP_005505.2:p.(Ala182Thr)	NM_005514.7:c.544G>A	NC_000006.11:g.31324019C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	11,22	0,2065	0,6119		5	12,19512195	0		3,048780488
HLAB	NP_005505.2:p.(Ala223Val)	NM_005514.7:c.668C>T	NC_000006.11:g.31323321G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	7,797	9,7979	9,6858		32	78,04878049	0		19,51219512
HLAB	NP_005505.2:p.(Ala329Thr)	NM_005514.7:c.985G>A	NC_000006.11:g.31322911C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	22,3	44,2739	43,5388		4	9,756097561	0		2,43902439
HLAB	NP_005505.2:p.(Ala65Thr)	NM_005514.7:c.193G>A	NC_000006.11:g.31324615C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	13,89	9,9304	13,0787		20	48,7804878	3	7,317073171	15,85365854
HLAB	NP_005505.2:p.(Ala93Thr)	NM_005514.7:c.277G>A	NC_000006.11:g.31324531C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,739	70,371	76,0648		20	48,7804878	4	9,756097561	17,07317073
HLAB	NP_005505.2:p.(Ala95Thr)	NM_005514.7:c.283G>A	NC_000006.11:g.31324525C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	11,07	0,0393	0,0016		7	17,07317073	0		4,268292683
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg103Asn104insGlu)	NM_005514.7:c.308_309insAGA	NC_000006.11:g.31324499_31324500insCT	Coding exon	Insertion	NO	YES					16	39,02439024	1	2,43902439	10,97560976
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg103Thrfs*49)	NM_005514.7:c.306_307insAC	NC_000006.11:g.31324501_31324502insGT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					7	17,07317073	0		4,268292683
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg106Alafs*45)	NM_005514.7:c.315delG	NC_000006.11:g.31324493delC	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	22,9	12,9825	9,353	12,9825	14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg106Leu)	NM_005514.7:c.317G>T	NC_000006.11:g.31324491C>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	5,414	7,4281	6,2526		17	41,46341463	13	31,70731707	26,2195122
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg155Ser)	NM_005514.7:c.463C>A	NC_000006.11:g.31324100G>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	8,954	41,3205	44,2724		17	41,46341463	13	31,70731707	26,2195122
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg169Leu)	NM_005514.7:c.506G>T	NC_000006.11:g.31324057C>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	25	1,9414	1,8143		28	68,29268293	6	14,63414634	24,3902439
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg180Aspfs*35)	NM_005514.7:c.537_538insGA	NC_000006.11:g.31324025_31324026insTC	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	16,81	14,1501	14,679	17,614	2	4,87804878	0		1,219512195
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg180Gln)	NM_005514.7:c.539G>A	NC_000006.11:g.31324024C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	11,86	0,1175	0,1105		3	7,317073171	0		1,829268293
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg180Glnfs*27)	NM_005514.7:c.539_540delGG	NC_000006.11:g.31324023_31324024delCC	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	22,6	15,8133	14,2816	15,8133	11	26,82926829	30	73,17073171	43,29268293
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg180Gly)	NM_005514.7:c.538C>G	NC_000006.11:g.31324025G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	4,17		0,4825		2	4,87804878	0		1,219512195
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg180Leu)	NM_005514.7:c.539G>T	NC_000006.11:g.31324024C>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	7,935	50,2561	47,0553		4	9,756097561	0		2,43902439
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg180Trp)	NM_005514.7:c.538C>T	NC_000006.11:g.31324025G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,206	19,6659	17,8451	22,5899	16	39,02439024	24	58,53658537	39,02439024
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg181Glnfs*33)	NM_005514.7:c.540delG	NC_000006.11:g.31324024delC	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					22	53,65853659	14	34,14634146	30,48780488
HLAB	NP_005505.2:p.(Arg243Trp)	NM_005514.7:c.727C>T	NC_000006.11:g.31323262G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	29,5	7,5581	0,5349	7,5581	18	43,90243902	3	7,317073171	14,63414634

**Table 3 (cont.). Genetic variants identified, frequency in the study population and other associated data**

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRFREQ	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
HIA-B	NP_005505.2:p.Arg263Gly	NM_005514.7:c.787A>G	NC_000006.11:g.31323202T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,04	24,272	5,5489		18	43,90243902	6	14,63414634	18,29268293
HIA-B	NP_005505.2:p.Arg86Gly	NM_005514.7:c.256C>G	NC_000006.11:g.31324552G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,669	3,2927	2,0834	3,5043	7	17,07317073	0	4,268292683	
HIA-B	NP_005505.2:p.Asn104_Leu105delInsMet	NM_005514.7:c.311_313delACC	NC_000006.11:g.31324495_31324497delAGGT	Coding exon	Insertion/Deletion	NO	YES	8,006	14,6059	10,4071	14,6072	2	4,87804878	1	2,43902439	2,43902439
HIA-B	NP_005505.2:p.Asn104Ile	NM_005514.7:c.311A>T	NC_000006.11:g.31324497T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,927	0,0056	0,0006	76,0583	7	17,07317073	0	4,268292683	
HIA-B	NP_005505.2:p.Asn104Serfs*46	NM_005514.7:c.311_314delACCT	NC_000006.11:g.31324494_31324497delAGGT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	21,5	0,0013		0,0013	11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HIA-B	NP_005505.2:p.Asn104Thr	NM_005514.7:c.311A>C	NC_000006.11:g.31324497T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	5,825	6,929	4,7476		8	19,51219512	33	80,48780488	45,12195122
HIA-B	NP_005505.2:p.Asn104Thrfs*34	NM_005514.7:c.311_312delAAC	NC_000006.11:g.31324496_31324497delAGT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HIA-B	NP_005505.2:p.Asn104Thrfs*47	NM_005514.7:c.311delA	NC_000006.11:g.31324498delT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	9,509	3,2488	3,3109	3,4633	7	17,07317073	33	80,48780488	44,51219512
HIA-B	NP_005505.2:p.Asn87Asp	NM_005514.7:c.259A>G	NC_000006.11:g.31324549T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	1,09	33,9071	35,5134		2	4,87804878	1	2,43902439	2,43902439
HIA-B	NP_005505.2:p.Asn87Lys	NM_005514.7:c.261C>G	NC_000006.11:g.31324547G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	12,57	34,0051	35,61	65,432	7	17,07317073	0	4,268292683	
HIA-B	NP_005505.2:p.Asp138Asn	NM_005514.7:c.412G>A	NC_000006.11:g.31324151C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,007	45,4023	45,9411		2	4,87804878	0	1,219512195	
HIA-B	NP_005505.2:p.Asp138His	NM_005514.7:c.412G>C	NC_000006.11:g.31324151C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,357	3,5677	3,6749	51,0258	1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B	NP_005505.2:p.Asp201Asn	NM_005514.7:c.601G>A	NC_000006.11:g.31323962C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	21,1	0,0014		0,0231	32	78,04878049	1	2,43902439	20,73170732
HIA-B	NP_005505.2:p.Asp201Glu	NM_005514.7:c.603C>G	NC_000006.11:g.31323960G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,014	57,6933	68,279	40,9375	35	85,36585366	2	4,87804878	23,7804878
HIA-B	NP_005505.2:p.Asp201Lysfs*14	NM_005514.7:c.600_601insAA	NC_000006.11:g.31323962_31323963insTT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	24,9	0,0726	0,0183	0,0726	33	80,48780488	1	2,43902439	21,34146341
HIA-B	NP_005505.2:p.Asp34Gly	NM_005514.7:c.161A>G	NC_000006.11:g.31324647T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	23,6	4,7592	3,6628	4,6675	35	85,36585366	2	4,87804878	23,7804878
HIA-B	NP_005505.2:p.Asp98Tyr	NM_005514.7:c.292G>T	NC_000006.11:g.31324516C>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,533	59,3112	61,8419		33	80,48780488	1	2,43902439	21,34146341
HIA-B	NP_005505.2:p.Cys349Ser	NM_005514.7:c.1046G>C	NC_000006.11:g.31322303C>G	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	0,001	52,4683	52,5197	47,2634	4	9,756097561	0	2,43902439	
HIA-B	NP_005505.2:p.Gln120Glyfs*32	NM_005514.7:c.357_358insGG	NC_000006.11:g.31324205_31324206insCC	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	25,7	7,0835	8,4468	7,0835	10	24,3902439	31	75,6097561	43,90243902
HIA-B	NP_005505.2:p.Gln56Leu	NM_005514.7:c.167A>T	NC_000006.11:g.31324641T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	25,1	10,1749	14,6787	89,3553	9	21,95121951	0	5,487804878	
HIA-B	NP_005505.2:p.Gln89Arg	NM_005514.7:c.266A>G	NC_000006.11:g.31324542T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,645	3,8034	2,6479		17	41,46341463	5	12,19512195	16,46341463
HIA-B	NP_005505.2:p.Gln94*	NM_005514.7:c.280C>T	NC_000006.11:g.31324528G>A	Coding exon	Nonsense	NO	YES	0,7	0,001			22	53,65853659	6	14,63414634	20,73170732
HIA-B	NP_005505.2:p.Gln94Argfs*4	NM_005514.7:c.281_282delAG	NC_000006.11:g.31324526_31324527delCT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	18,5	23,9284	3,2512	23,9405	17	41,46341463	5	12,19512195	16,46341463
HIA-B	NP_005505.2:p.Gln94Asnfs*58	NM_005514.7:c.279_280insAA	NC_000006.11:g.31324528_31324529insTT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	14,16	70,5354	76,1003	73,59	7	17,07317073	0	4,268292683	
HIA-B	NP_005505.2:p.Gln94His	NM_005514.7:c.282G>C	NC_000006.11:g.31324526C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	9,392	0,1118	0,0125	71,3835	28	68,29268293	11	26,82926829	30,48780488
HIA-B	NP_005505.2:p.Gln94Hisfs*4	NM_005514.7:c.282_283delGG	NC_000006.11:g.31324525_31324526delCC	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	22,8	69,6503	72,857	69,6503	7	17,07317073	0	4,268292683	
HIA-B	NP_005505.2:p.Gln94Lys	NM_005514.7:c.280C>A	NC_000006.11:g.31324528G>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,346	4,1499	3,7558		7	17,07317073	0	4,268292683	
HIA-B	NP_005505.2:p.Gln94Pro	NM_005514.7:c.281A>C	NC_000006.11:g.31324527T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	9,561				20	48,7804878	3	7,317073171	15,85365854
HIA-B	NP_005505.2:p.Gln94Serfs*58	NM_005514.7:c.279_280insTC	NC_000006.11:g.31324529_31324530insAG	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	14,16	4,0074	3,2488	4,1809	14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu100Val	NM_005514.7:c.299A>T	NC_000006.11:g.31324509T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	11,74	1,2622	1,2118	98,5299	17	41,46341463	13	31,70731707	26,2195122
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu176Ala	NM_005514.7:c.527A>C	NC_000006.11:g.31324036T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,327	0,2216	0,1532		14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu176Val	NM_005514.7:c.527A>T	NC_000006.11:g.31324036T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	41,6419	43,5173	58,1054	1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu187Ala	NM_005514.7:c.560A>C	NC_000006.11:g.31324003T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	31,8706	32,8644	0,0339	32	78,04878049	4	9,756097561	24,3902439
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu187Gln	NM_005514.7:c.559G>C	NC_000006.11:g.31324004C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,16	37,3701	39,6141	30,077	17	41,46341463	2	4,87804878	12,80487805
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu187Lys	NM_005514.7:c.559G>A	NC_000006.11:g.31324004C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,834	31,973	32,8101		7	17,07317073	0	4,268292683	
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu187Val	NM_005514.7:c.560A>T	NC_000006.11:g.31324003T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,023	37,6498	39,5155	30,2167	2	4,87804878	1	2,43902439	2,43902439
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu197Lys	NM_005514.7:c.589G>A	NC_000006.11:g.31323974C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	25,3	1,8855	1,1719		14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu204Gln	NM_005514.7:c.610G>C	NC_000006.11:g.31323953C>G	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	0,021	65,4	72,4059	33,7911	3	7,317073171	0	1,829268293	
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu299Lys	NM_005514.7:c.895G>A	NC_000006.11:g.31323094C>T	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	24,1	0,0182	0,0615		15	36,58536585	14	34,14634146	26,2195122
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu69Ala	NM_005514.7:c.206A>C	NC_000006.11:g.31324602T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	5,248	0,0065	0,0015		4	9,756097561	0	2,43902439	
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu69Argfs*8	NM_005514.7:c.204delA	NC_000006.11:g.31324604delT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	14,13	17,5781	19,0359	19,445	15	36,58536585	14	34,14634146	26,2195122
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu69Aspfs*30	NM_005514.7:c.206_207insC	NC_000006.11:g.31324601_31324602insCG	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	22,4	12,1956	11,5165	11,4642	15	36,58536585	4	9,756097561	14,02439024
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu69Aspfs*30	NM_005514.7:c.206_207insT	NC_000006.11:g.31324601_31324602insA	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	22,4	2,6037	3,1117	2,4883	27	65,85365854	3	7,317073171	20,12195122
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu69Lys	NM_005514.7:c.205G>A	NC_000006.11:g.31324603C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	7,692	9,5995	15,1153	48,4824	13	31,70731707	6	14,63414634	15,24390244
HIA-B	NP_005505.2:p.Glu69Val	NM_005514.7:c.206A>T	NC_000006.11:g.31324602T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,536	0,0033	0,0007		18	43,90243902	3	7,317073171	14,63414634

**Table 3 (cont.). Genetic variants identified, frequency in the study population and other associated data**

GENE	PROTEIN NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRD	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
HIA-B	NP_005505.2.p.Glu70Ala	NM_005514.7:c.209A>C	NC_000006.11:g.31324599T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	24,3	2,5646	2,9318		13	31,70731707	0		7,926829268
HIA-B	NP_005505.2.p.Gly107Alafs*33	NM_005514.7:c.319_320insCTCC	NC_000006.11:g.31324488_31324489insGGAG	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	24,5	13,3328	10,7929		19	46,34146341	15	36,58536585	29,87804878
HIA-B	NP_005505.2.p.Gly107Alafs*45	NM_005514.7:c.319_320insCC	NC_000006.11:g.31324488_31324489insGG	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	23,1	2,9093	3,419		11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HIA-B	NP_005505.2.p.Gly107Arg	NM_005514.7:c.319G>C	NC_000006.11:g.31324489C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	5,228	7,2419	5,8869	87,6388	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B	NP_005505.2.p.Gly107Cys	NM_005514.7:c.319G>T	NC_000006.11:g.31324489C>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	23,3	4,2489	4,4768		5	12,19512195	36	87,80487805	46,95121951
HIA-B	NP_005505.2.p.Gly107Ilefs*46	NM_005514.7:c.317_318insGATCG	NC_000006.11:g.31324492_31324493insATCCG	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					40	97,56097561	0		24,3902439
HIA-B	NP_005505.2.p.His137Tyr	NM_005514.7:c.409C>T	NC_000006.11:g.31324154G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,003	27,3148	26,549		11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HIA-B	NP_005505.2.p.Ile218Val	NM_005514.7:c.652A>G	NC_000006.11:g.31323337T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	23,29	23,3893		1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B	NP_005505.2.p.Ile90_Tyr91delinsAsn	NM_005514.7:c.269_271delTCT	NC_000006.11:g.31324537_31324539delAGA	Coding exon	Insertion/Deletion	NO	YES	11,3	3,8699	3,2439	15,7045	16	39,02439024	15	36,58536585	28,04878049
HIA-B	NP_005505.2.p.Ile90Asn	NM_005514.7:c.269T>A	NC_000006.11:g.31324539A>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,003	0,0986	0,207	99,353	1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu105Argfs*46	NM_005514.7:c.314delT	NC_000006.11:g.31324494delA	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	19,97	3,244	3,2546	6,5895	3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu105del	NM_005514.7:c.314_316delTGC	NC_000006.11:g.31324493_31324495delCAG	Coding exon	Deletion	NO	YES					13	31,70731707	28	68,29268293	42,07317073
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu105Pro	NM_005514.7:c.314T>C	NC_000006.11:g.31324494A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	23,2	0,0032	0,0006	28,8938	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu105Profs*33	NM_005514.7:c.314_315delTTG	NC_000006.11:g.31324493_31324494delCA	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu105Val	NM_005514.7:c.313C>G	NC_000006.11:g.31324495G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	7,54	0,0014	0,0006	1,9518	12	29,26829268	2	4,87804878	9,756097561
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu119Arg	NM_005514.7:c.356T>G	NC_000006.11:g.31324207A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	23,6				20	48,7804878	16	39,02439024	31,70731707
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu119Ile	NM_005514.7:c.355C>A	NC_000006.11:g.31324208G>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	24,1648	25,4092		3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu119Phe	NM_005514.7:c.355C>T	NC_000006.11:g.31324208G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,382	0			17	41,46341463	22	53,65853659	37,19512195
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu119Profs*19	NM_005514.7:c.354_355delCC	NC_000006.11:g.31324209_31324210delAGG	Coding exon	Frame Shift	YES	YES	23,4	7,3031	8,6855		26	63,41463415	3	7,317073171	19,51219512
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu119Serfs*32	NM_005514.7:c.355delC	NC_000006.11:g.31324210delG	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					20	48,7804878	6	14,63414634	19,51219512
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu17Val	NM_005514.7:c.49C>G	NC_000006.11:g.31324887G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	22,6	25,3964	30,3761	72,5647	26	63,41463415	2	4,87804878	18,29268293
HIA-B	NP_005505.2.p.Leu2Arg	NM_005514.7:c.5T>G	NC_000006.11:g.31324931A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,401	59,0995	61,9014	60,3469	13	31,70731707	0		7,926829268
HIA-B	NP_005505.2.p.Lys202Alafs*5	NM_005514.7:c.604_605delAA	NC_000006.11:g.31323958_31323959delTT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	23,2	0,2112	0,0185	0,2112	13	31,70731707	0		7,926829268
HIA-B	NP_005505.2.p.Lys202Thr	NM_005514.7:c.605A>C	NC_000006.11:g.31323958T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,005	74,1991	81,5323		1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B	NP_005505.2.p.Lys292Glu	NM_005514.7:c.874A>G	NC_000006.11:g.31323115T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,002	18,7265	5,9152		2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B	NP_005505.2.p.Met47Ile	NM_005514.7:c.11T>C	NC_000006.11:g.31324925A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,638	58,9501	61,9114		6	14,63414634	0		3,658536585
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser101_Leu102insArg	NM_005514.7:c.303_304insAGA	NC_000006.11:g.31324504_31324505insTCT	Coding exon	Insertion	NO	YES					14	34,14634146	0		8,536585366
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser101Asn	NM_005514.7:c.302G>A	NC_000006.11:g.31324506C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	4,204	22,1306	20,6561		24	58,53658537	1	2,43902439	15,85365854
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser101Asnfs*51	NM_005514.7:c.301_302insAC	NC_000006.11:g.31324506_31324507insGT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					19	46,34146341	1	2,43902439	12,80487805
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser101Gly	NM_005514.7:c.301A>G	NC_000006.11:g.31324507T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,918	4,5549	3,7244		18	43,90243902	0		10,97560976
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser121Arg	NM_005514.7:c.363C>G	NC_000006.11:g.31324200G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,085	65,3352	70,9502	30,6883	5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser121Asn	NM_005514.7:c.362G>A	NC_000006.11:g.31324201C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,004	3,1026	3,2685	2,1554	21	51,2195122	0		12,80487805
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser121Cys	NM_005514.7:c.361A>T	NC_000006.11:g.31324202T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,002	1,0155	1,4367	96,8779	2	4,87804878	1	2,43902439	2,43902439
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser121Thr	NM_005514.7:c.362G>C	NC_000006.11:g.31324201C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,002	6,9778	7,2488	87,43	7	17,07317073	0		4,268292683
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser147Ile	NM_005514.7:c.41C>G	NC_000006.11:g.31324895G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	23,7	27,5617	33,5403	70,4301	2	4,87804878	1	2,43902439	2,43902439
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser28Phe	NM_005514.7:c.83C>T	NC_000006.11:g.31324725G>A	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	0,0883	0,128			9	21,95121951	0		5,487804878
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser35Ala	NM_005514.7:c.103T>G	NC_000006.11:g.31324705A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	1,503	56,4428	63,6734		18	43,90243902	4	9,756097561	15,85365854
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser48Ala	NM_005514.7:c.142T>G	NC_000006.11:g.31324666A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,21	46,7136	42,8675		24	58,53658537	7	17,07317073	23,17073171
HIA-B	NP_005505.2.p.Ser48Thr	NM_005514.7:c.142T>A	NC_000006.11:g.31324666A>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,34	12,4078	16,3262	40,4096	20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HIA-B	NP_005505.2.p.Thr118Ile	NM_005514.7:c.353C>T	NC_000006.11:g.31324210G>A	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	17,54	21,3299	23,0229		1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B	NP_005505.2.p.Thr162Lys	NM_005514.7:c.485C>A	NC_000006.11:g.31324078G>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	13,4	6,451	4,1867		19	46,34146341	12	29,26829268	26,2195122
HIA-B	NP_005505.2.p.Tip191Ser	NM_005514.7:c.572G>C	NC_000006.11:g.31323991C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	8,923	9,7552	8,0324	90,2448	18	43,90243902	19	46,34146341	34,14634146
HIA-B	NP_005505.2.p.Tyr123Phe	NM_005514.7:c.368A>T	NC_000006.11:g.31324195T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,886	0,3753	0,4723	99,5325	23	56,09756098	4	9,756097561	18,90243902
HIA-B	NP_005505.2.p.Tyr123Ser	NM_005514.7:c.368A>C	NC_000006.11:g.31324195T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	14,75	0,091	0,4551	0,0011	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B	NP_005505.2.p.Tyr140*	NM_005514.7:c.420C>A	NC_000006.11:g.31324143G>T	Coding exon	Nonsense	NO	YES	29,5	6,9791	5,5843		1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B	NP_005505.2.p.Tyr140Asp	NM_005514.7:c.418T>G	NC_000006.11:g.31324145A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	14,0091	12,3637	14,0091	22	53,65853659	6	14,63414634	20,73170732

**Table 3 (cont.).** Genetic variants identified, frequency in the study population and other associated data

GENE	PROTEIN NAME	CDNA NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRD	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
HIA-B	NP_005505.2:p.Tyr140Phe	NM_005147:c.419A>T	NC_000006.11:g.31324144T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	20,1943	19,0754	20,3351	13	31,70731707	2	4,87804878	10,36585366
HIA-B	NP_005505.2:p.Tyr140Ser	NM_005147:c.419A>C	NC_000006.11:g.31324144T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	19,2367	22,2731	19,5806	1	2,43902439	1	2,43902439	1,829268293
HIA-B	NP_005505.2:p.Tyr195His	NM_005147:c.583T>C	NC_000006.11:g.31323980A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	4,606	7,0066	7,5071		1	2,43902439	1	2,43902439	1,829268293
HIA-B	NP_005505.2:p.Tyr33Asp	NM_005147:c.97T>G	NC_000006.11:g.31324711A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,01	4,63	5,8449		8	19,51219512		0	4,87804878
HIA-B	NP_005505.2:p.Tyr33His	NM_005147:c.97T>C	NC_000006.11:g.31324711A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,027	16,8116	17,1135		20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HIA-B	NP_005505.2:p.Tyr91*	NM_005147:c.273C>G	NC_000006.11:g.31324535G>C	Coding exon	Nonsense	NO	YES	35	0,001	0,0004	99,602	3	7,317073171		0	1,829268293
HIA-B	NP_005505.2:p.Tyr91_Lys92insMet	NM_005147:c.274_275insTGA	NC_000006.11:g.31324534_31324535insCAT	Coding exon	Insertion	NO	YES	7,12	3,8577	2,7891		15	36,58536585	3	7,317073171	12,80487805
HIA-B	NP_005505.2:p.Tyr91Asn	NM_005147:c.271T>A	NC_000006.11:g.31324537A>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,907	0,0011	0,0038	99,5942	2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B	NP_005505.2:p.Tyr91Cys	NM_005147:c.272A>G	NC_000006.11:g.31324536T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,514	14,551	15,5791	36,6813	13	31,70731707	2	4,87804878	10,36585366
HIA-B	NP_005505.2:p.Tyr91Phe	NM_005147:c.272A>T	NC_000006.11:g.31324536T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	8,641	29,4641	29,7045	18,8898	1	2,43902439		0	0,609756098
HIA-B	NP_005505.2:p.Tyr91Ser	NM_005147:c.272A>C	NC_000006.11:g.31324536T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	8,067	31,3427	34,5332	9,8243	13	31,70731707	2	4,87804878	10,36585366
HIA-B	NP_005505.2:p.Val127Leu	NM_005147:c.379G>C	NC_000006.11:g.31324184C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,011	4,683	10,0588	94,1052	9	21,95121951	6	14,63414634	12,80487805
HIA-B	NP_005505.2:p.Val272Met	NM_005147:c.814G>A	NC_000006.11:g.31323175C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	25,7	0,0058	0,0011		9	21,95121951	6	14,63414634	12,80487805
HIA-B	NP_005505.2:p.Val30Ile	NM_005147:c.916G>A	NC_000006.11:g.31322980C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,039	44,7249	44,0241		6	14,63414634		0	3,658536585
HIA-B	NP_005505.2:p.Val36Met	NM_005147:c.106G>A	NC_000006.11:g.31324702C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	17,12	49,5751	57,0086		17	41,46341463	5	12,19512195	16,46341463
HIA-B	NP_005505.2:p.Val9Leu	NM_005147:c.25G>C	NC_000006.11:g.31324911C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	9,781	7,8903	9,3882	91,0713	3	7,317073171	38	92,68292683	48,17073171
HIA-B		NM_005147:c.*4+27_*4+34delTGGGGTGGG	NC_000006.11:g.31322224_31322231delACCCACC	Intron		NO	YES	3,004	4,2482	1,3615	4,4417	1	2,43902439		0	0,609756098
HIA-B		NM_005147:c.*4+27delT	NC_000006.11:g.31322229delA	Intron		NO	YES	0,02	0,0011	0,0886	0,0011	5	12,19512195		0	3,048780488
HIA-B		NM_005147:c.*4+27T>C	NC_000006.11:g.31322229A>G	Intron		NO	YES	0,159	19,4564	20,1396		12	29,26829268	1	2,43902439	8,536585366
HIA-B		NM_005147:c.*4+32_*4+35delTTGGC	NC_000006.11:g.31322221_31322224delGCCA	Intron		NO	YES	3,238	14,2031	16,9559	20,8299	6	14,63414634		0	3,658536585
HIA-B		NM_005147:c.*4+32_*4+42delTTGGGGTCTGG	NC_000006.11:g.31322215_31322225delAGACCCGCCAC	Intron		NO	YES	3,12				17	41,46341463	5	12,19512195	16,46341463
HIA-B		NM_005147:c.*4+32_*4+43delTTGGGGTCTGG	NC_000006.11:g.31322215_31322226delAGACCCGCCAC	Intron		NO	YES					6	14,63414634	1	2,43902439	4,87804878
HIA-B		NM_005147:c.*4+32delT	NC_000006.11:g.31322224delA	Intron		NO	YES	4,482	0,0945	0,5779	0,0945	7	17,07317073		0	4,268292683
HIA-B		NM_005147:c.*4+32T>G	NC_000006.11:g.31322224A>C	Intron		NO	YES	3,848	8,0337	14,5852	8,3692	14	34,14634146	25	60,97560976	39,02439024
HIA-B		NM_005147:c.*4+35delC	NC_000006.11:g.31322221delG	Intron		NO	YES	3,299	0,1394	2,2648		2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_005147:c.*4+36G>A	NC_000006.11:g.31322220C>T	Intron		NO	YES	4,246	29,639	17,6763		2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_005147:c.*4+39_*4+41delTTCT	NC_000006.11:g.31322215_31322217delAGA	Intron		NO	YES	4,979	10,378	9,0655		10	24,3902439	2	4,87804878	8,536585366
HIA-B		NM_005147:c.*4+39T>G	NC_000006.11:g.31322217A>C	Intron		NO	YES	0,744	11,7196			11	26,82926829	1	2,43902439	7,926829268
HIA-B		NM_005147:c.*4+40_*4+42delCTGG	NC_000006.11:g.31322214_31322216delCAG	Intron		NO	YES	4,552	0,0062	0,2049		2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_005147:c.*4+41_*4+42delTTGG	NC_000006.11:g.31322214_31322215delCA	Intron		NO	YES	4,577	10,0843	3,0674		9	21,95121951		0	5,487804878
HIA-B		NM_005147:c.*4+41T>G	NC_000006.11:g.31322215A>C	Intron		NO	YES	1,314	0,0168	0,2244		1	2,43902439		0	0,609756098
HIA-B		NM_005147:c.*4+45G>A	NC_000006.11:g.31322211C>T	Intron		NO	YES	3,632	0,0081	0,0014		9	21,95121951	32	78,04878049	44,51219512
HIA-B		NM_005147:c.1012+29G>A	NC_000006.11:g.31322855C>T	Intron		NO	YES	0,921	7,5948	7,4886		19	46,34146341	3	7,317073171	15,24390244
HIA-B		NM_005147:c.1013-17A>G	NC_000006.11:g.31322459T>C	Intron		NO	YES	15,15	26,5818	26,5702		10	24,3902439		0	6,097560976
HIA-B		NM_005147:c.1013-28G>C	NC_000006.11:g.31322470C>G	Intron		NO	YES	0,535	84,6565	84,7442	15,2418	4	9,756097561		0	2,43902439
HIA-B		NM_005147:c.1013-32C>T	NC_000006.11:g.31322474G>A	Intron		NO	YES	2,029	0,1195	0,1253	0,1171	1	2,43902439		0	0,609756098
HIA-B		NM_005147:c.1013-45C>T	NC_000006.11:g.31322487G>A	Intron		NO	YES	1,101	10,2244	10,1143		2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_005147:c.1045+15T>C	NC_000006.11:g.31322395A>G	Intron		NO	YES	7,58	9,9476	9,7782	9,8715	1	2,43902439		0	0,609756098
HIA-B		NM_005147:c.1045+43A>C	NC_000006.11:g.31322367T>G	Intron		NO	YES	4,843	7,526	7,5566		12	29,26829268	1	2,43902439	8,536585366
HIA-B		NM_005147:c.1045+8G>A	NC_000006.11:g.31322402C>T	Intron		YES	YES	10,81	26,6203	26,5963		5	12,19512195		0	3,048780488
HIA-B		NM_005147:c.1046-37C>A	NC_000006.11:g.31322340G>T	Intron		NO	YES	0,447	3,3586	3,3758		3	7,317073171	38	92,68292683	48,17073171
HIA-B		NM_005147:c.1046-37C>T	NC_000006.11:g.31322340G>A	Intron		NO	YES	1,072	7,7087	8,443		2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_005147:c.18G>A	NC_000006.11:g.31324953C>T	UTR		NO	YES	2,871	59,8493	60,2889	60,9438	3	7,317073171		0	1,829268293
HIA-B		NM_005147:c.20G>A	NC_000006.11:g.31324955C>T	UTR		NO	YES	9,762	7,4508	5,791	7,673	7	17,07317073		0	4,268292683
HIA-B		NM_005147:c.343+17C>T	NC_000006.11:g.31324448G>A	Intron		NO	YES	8,14	9,2551	8,4386		3	7,317073171		0	1,829268293
HIA-B		NM_005147:c.343+50T>G	NC_000006.11:g.31324415A>C	Intron		NO	YES	5,211	15,2245	15,1806		2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_005147:c.344-10C>G	NC_000006.11:g.31324229G>C	Intron		YES	YES	4,958	8,7411	10,4829	91,2589	21	51,2195122	14	34,14634146	29,87804878

Table 3 (cont.). Genetic variants identified, frequency in the study population and other associated data

GENE	PROTEIN NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING REGION	IN DATASET	CADD PHRED	EXAC FREQ	GNOMAD FREQ	DBSNP FREQ	NUMBER HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES FREQ	NUMBER HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES FREQ	ALLELE FREQ
HIA-B		NM_005514.7:c.344-16G>A	NC_000006.11:g.31324235C>T	Intron		NO	YES	9,304	1,9563	1,8634	1,9563	20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HIA-B		NM_005514.7:c.344-24G>T	NC_000006.11:g.31324243C>A	Intron		NO	YES	9,475	4,0708	6,0333		11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HIA-B		NM_005514.7:c.344-26delT	NC_000006.11:g.31324245delA	Intron		NO	YES	7,813	0,0316	0,0059	0,0316	11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HIA-B		NM_005514.7:c.344-26T>G	NC_000006.11:g.31324245A>C	Intron		NO	YES	2,187	70,8559	79,3142	72,3828	12	29,26829268	1	2,43902439	8,536585366
HIA-B		NM_005514.7:c.344-29_344-28insG	NC_000006.11:g.31324252_31324253insC	Intron		NO	YES	5,185	29,8479	30,6508	29,8507	4	9,756097561	0		2,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.344-36_344-35insGGGGC	NC_000006.11:g.31324270_31324271insCCCCG	Intron		NO	YES	2,12	0,0453	1,3438	0,0453	8	19,51219512	0		4,87804878
HIA-B		NM_005514.7:c.344-42_344-41insGGGGG	NC_000006.11:g.31324264_31324265insCCCCC	Intron		NO	YES					3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.344-46_344-45insTGGGC	NC_000006.11:g.31324268_31324269insAGCCC	Intron		NO	YES					5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.344-47_344-46insGGGGG	NC_000006.11:g.31324269_31324270insCCCCC	Intron		NO	YES					5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.344-48_344-47insTCGGG	NC_000006.11:g.31324273_31324274insCGACC	Intron		NO	YES					3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.344-8G>T	NC_000006.11:g.31324227C>A	Intron		YES	YES	9,536	16,2335	12,8601	16,2029	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.3G>A	NC_000006.11:g.31324938C>T	UTR		NO	YES	3,754	4,574	3,95	4,4083	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.620-40A>G	NC_000006.11:g.31323409T>C	Intron		NO	YES	2,821	84,6702	84,7984		5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.620-43T>G	NC_000006.11:g.31323412A>C	Intron		NO	YES	9,442				4	9,756097561	0		2,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.620-45C>T	NC_000006.11:g.31323414G>A	Intron		NO	YES	3,456	2,5757	2,4822		1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.620-47C>G	NC_000006.11:g.31323416G>C	Intron		NO	YES	0,817	9,1626	9,3164	90,9516	7	17,07317073	34	82,92682927	45,73170732
HIA-B		NM_005514.7:c.6G>A	NC_000006.11:g.31324941C>T	UTR		NO	YES	7,363	1,8921	1,7678	1,9372	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73+11_73+12insA	NC_000006.11:g.31324851_31324852insT	Intron		NO	YES	8,95	1,4629	1,6387		3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.73+11_73+12insG	NC_000006.11:g.31324854_31324855insC	Intron		NO	YES	8,95	37,1184	42,2209		2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73+16G>C	NC_000006.11:g.31324847C>G	Intron		NO	YES	9,718	25,384	27,2645	26,0563	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73-33C>T	NC_000006.11:g.31324830G>A	Intron		NO	YES	7,984	61,7311	65,8285	63,1271	4	9,756097561	0		2,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.73-34C>G	NC_000006.11:g.31324829G>C	Intron		NO	YES	7,021	61,0417	64,3156	62,1829	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73-43C>A	NC_000006.11:g.31324820G>T	Intron		NO	YES	3,93	3,9893	4,092	4,3354	21	51,2195122	0		12,80487805
HIA-B		NM_005514.7:c.74-10_74-9insTG	NC_000006.11:g.31324743_31324744insCA	Intron		YES	YES	8,688	3,7915	2,9408	3,8248	40	97,56097561	0		24,3902439
HIA-B		NM_005514.7:c.74-15C>A	NC_000006.11:g.31324749G>T	Intron		NO	YES	8,48	6,4129	1,2942	6,4129	38	92,68292683	0		23,17073171
HIA-B		NM_005514.7:c.74-16C>T	NC_000006.11:g.31324750G>A	Intron		NO	YES	11,98	1,31	2,9103		9	21,95121951	2	4,87804878	7,926829268
HIA-B		NM_005514.7:c.74-22C>T	NC_000006.11:g.31324756G>A	Intron		NO	YES	13,91	4,2382	3,4719		3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.74-30G>T	NC_000006.11:g.31324764C>A	Intron		NO	YES	14,05	3,5534	3,3596		1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-3delC	NC_000006.11:g.31324741delG	Intron		YES	YES	9,822			2,5959	26	63,41463415	0		15,85365854
HIA-B		NM_005514.7:c.74-42G>T	NC_000006.11:g.31324776C>A	Intron		NO	YES	9,736	0,7512	0,1388	0,7512	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.74-7C>G	NC_000006.11:g.31324741G>C	Intron		YES	YES	15,47				1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-7C>T	NC_000006.11:g.31324741G>A	Intron		YES	YES	8,956	0,9247	0,1403	0,9247	5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8_74-6delACC	NC_000006.11:g.31324741_31324743delGTG	Intron		YES	YES	7,955	3,6015	2,8825	3,6015	1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8_74-7delAC	NC_000006.11:g.31324742_31324743delTGT	Intron		YES	YES					8	19,51219512	0		4,87804878
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8A>G	NC_000006.11:g.31324742T>C	Intron		YES	YES	6,55	81,8712	84,3621	82,3537	1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8A>T	NC_000006.11:g.31324742T>A	Intron		YES	YES	11,09	0,0177	0,0092	0,0166	16	39,02439024	2	4,87804878	12,19512195
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8delA	NC_000006.11:g.31324742delT	Intron		YES	YES	6,414				20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9_74-7delCACinsTG	NC_000006.11:g.31324741_31324743delGTGinsCA	Intron		YES	YES					3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9C>G	NC_000006.11:g.31324743G>C	Intron		YES	YES	7,618	0,8695	0,8713	98,789	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9C>T	NC_000006.11:g.31324743G>A	Intron		YES	YES	9,199	0,0014			1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9delC	NC_000006.11:g.31324743delG	Intron		YES	YES	8,447				33	80,48780488	0		20,12195122
HIA-B		NM_005514.7:c.895-22C>G	NC_000006.11:g.31323072G>C	Intron		NO	YES	2,2	0,0151	0,093	0,0151	6	14,63414634	0		3,658536585
HIA-B		NM_005514.7:c.895-25A>G	NC_000006.11:g.31323069T>C	Intron		NO	YES	5,464	0,6167	0,4186	0,6167	19	46,34146341	13	31,70731707	27,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.895-27C>G	NC_000006.11:g.31323070G>C	Intron		NO	YES	5,848	0,6385	0,4195	0,6385	2	4,87804878	0		1,219512195

**Table 3 (cont.).** Genetic variants identified, frequency in the study population and other associated data

GENE	PROTEIN NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING REGION	IN DATASET	CADD PHRED	EXAC FREQ	GNOMAD FREQ	DBSNP FREQ	NUMBER HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES	NUMBER HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES FREQ	ALLELE FREQ
HIA-B		NM_005514.7:c.895+29C>G	NC_000006.11:g.31323065G>C	Intron		NO	YES	6,588	14,5771	13,9235	85,2636	0	1	2,43902439	1,219512195	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+44_895+45ins TGAGCCCTCT	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTCA	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+44_895+45ins TGATCCCTCT	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGATCA	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins nsAAGTCCCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGGACTTC	Intron		NO	YES	14,66	0,0643	0,0911	0,0643	13	31,70731707	1	2,43902439	9,146341463
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins CAGCCCTCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTGC	Intron		NO	YES					6	14,63414634	0	3,658536585	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins TAGCCCTGCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGCAGGGCTAC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins TAGCCCTCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTAC	Intron		NO	YES					24	58,53658537	12	29,26829268	29,26829268
HIA-B		NM_005514.7:c.895+46_895+47ins CGCCCTCTGG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCGCC	Intron		NO	YES					19	46,34146341	9	21,95121951	22,56097561
HIA-B		NM_005514.7:c.895+46G>A	NC_000006.11:g.31323048C>T	Intron		NO	YES	15,28			0,85	16	39,02439024	0	9,756097561	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+47_896-46insTCCCTCTGGA	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGATCC	Intron		NO	YES			0,0004		3	7,317073171	0	1,829268293	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-12C>T	NC_000006.11:g.31323012G>A	Intron		NO	YES	7,537	17,7809	17,903		1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-20A>G	NC_000006.11:g.31323020T>C	Intron		NO	YES	11,09	25,899	26,3527		1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-26_896-25insTGAGCTGGAGGTGAGGGCC	NC_000006.11:g.31323034_31323035insTCCAGCCTCAGCCCTGACC	Intron		NO	YES					2	4,87804878	0	1,219512195	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-27G>A	NC_000006.11:g.31323027C>T	Intron		NO	YES	12,6	1,3617	1,2155		1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-35G>A	NC_000006.11:g.31323035C>T	Intron		NO	YES	15,39				0	2	4,87804878	2,43902439	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-36A>C	NC_000006.11:g.31323036T>G	Intron		NO	YES	15,31		0,0019		1	2,43902439	1	2,43902439	1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.896-36A>T	NC_000006.11:g.31323036T>A	Intron		NO	YES	16,39				2	4,87804878	0	1,219512195	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-40_896-39insTGGAGCCCTTC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTCC	Intron		NO	YES	12,94	48,4352	48,1478	48,9402	1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-43_896-42insGTCTGGAGCCC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGCAGGGCTCC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-44_896-43insATTCTGGAGCC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAATGGCTCC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-45_896-44insACTCTGGAGCC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGTCTCC	Intron		NO	YES					3	7,317073171	0	1,829268293	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-46_896-45insACCCTCTGGAG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGTCTCC	Intron		NO	YES					16	39,02439024	1	2,43902439	10,97560976
NUDT15		NM_018283.3:c.*7G>A	NC_000013.10:g.48619942G>A	UTR		NO	NO	0,33	6,624	6,7361	6,4937	29	70,73170732	0	17,68292683	
NUDT15		NM_018283.3:c.158+52_158+53insGGGGGTGGCAGAGGGACGATCTC	NC_000013.10:g.48612092_48612093insGGGGGTGGCAGAGGGACGATCTC	Intron		NO	NO	1,513	4,101	4,2305	4,1031	12	29,26829268	0	7,317073171	
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Leu191=]	NM_006446.4:c.57T>C	NC_000012.11:g.21331599T>C	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,006	52,6046	52,195	51,9758	1	2,43902439	0	0,609756098	
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Phe199=]	NM_006446.4:c.59T>C	NC_000012.11:g.21331625C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	12,16	38,5138	38,9939	38,6343	20	48,7804878	6	14,63414634	19,51219512
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Ser137=]	NM_006446.4:c.411G>A	NC_000012.11:g.21329761G>A	Coding exon	Synonymous	NO	NO	6,028	11,2778	11,0057	11,0351	10	24,3902439	26	63,41463415	37,80487805
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Asn130Asp]	NM_006446.4:c.388A>G	NC_000012.11:g.21329738A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,002	47,9486	47,9938		8	19,51219512	0	4,87804878	
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Leu643Phe]	NM_006446.4:c.1929A>C	NC_000012.11:g.21391976A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	3,415	4,6322	4,5844	4,6241	20	48,7804878	12	29,26829268	26,82926829
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Pro155Thr]	NM_006446.4:c.463C>A	NC_000012.11:g.21329813C>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,73	11,6632	11,3856	11,4573	12	29,26829268	21	51,2195122	32,92682927
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Val174Ala]	NM_006446.4:c.521T>C	NC_000012.11:g.21331549T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	22,9	12,9434	13,3191	12,7777	3	7,317073171	0	1,829268293	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1682+7A>C	NC_000012.11:g.21370244A>C	Intron		YES	NO	13,09				5	12,19512195	0	3,048780488	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+26_1747+38delAAAAAAAAAATAATA	NC_000012.11:g.21375324_21375336delAAAAAAAAAATAATA	Intron		NO	NO					1	2,43902439	0	0,609756098	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+33A>T	NC_000012.11:g.21375331A>T	Intron		NO	NO	3,677				12	29,26829268	21	51,2195122	32,92682927
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+34_1747+42delAATAATAATA	NC_000012.11:g.21375332_21375340delAATAATAATA	Intron		NO	NO					29	70,73170732	6	14,63414634	25
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+35_1747+37delTAT	NC_000012.11:g.21375333_21375335delTAT	Intron		NO	NO	9,537		0,0977		29	70,73170732	0	17,68292683	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+35_1747+39delTATAT	NC_000012.11:g.21375333_21375337delTATAT	Intron		NO	NO	9,339		0,014		1	2,43902439	0	0,609756098	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+35T>A	NC_000012.11:g.21375333T>A	Intron		NO	NO	8,75	14,5833	12,3148	14,8936	2	4,87804878	0	1,219512195	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+39T>A	NC_000012.11:g.21375337T>A	Intron		NO	NO	7,347	0,2865	2,3016	0,2865	17	41,46341463	21	51,2195122	35,97560976

Table 3 (cont.). Genetic variants identified, frequency in the study population and other associated data

GENE	PROTEIN NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING_REGION	IN_DATASET	CADD_FREQ	EXAC_FREQ	GNUMAD	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+41T>A	NC_000012.11:g.21375339T>A	Intron		NO	NO	3,377	0,5593			17	41,46341463	23	56,09756098	38,41463415
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+43T>A	NC_000012.11:g.21375341T>A	Intron		NO	NO	4,076	0,2046			16	39,02439024	21	51,2195122	35,36585366
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+9A>G	NC_000012.11:g.21375307A>G	Intron		YES	NO	11,87	5,2566	10,1819	4,5991	20	48,7804878	7	17,07317073	20,73170732
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1865+4846T>C	NC_000012.11:g.21382619T>C	Intron		NO	NO	1,565	21,0258	21,9249		17	41,46341463	2	4,87804878	12,80487805
SLCO1B1		NM_006446.4:c.359+23_359+24insA	NC_000012.11:g.21327666_21327667insA	Intron		NO	NO	9,211	40,0171	42,1978	5,758	17	41,46341463	2	4,87804878	12,80487805
SLCO1B1		NM_006446.4:c.359+23_359+24insAA	NC_000012.11:g.21327666_21327667insAA	Intron		NO	NO	9,108	9,0865	9,2002	44,9076	1	2,43902439	0	0,609756098	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.481+1G>T	NC_000012.11:g.21329832G>T	Intron		YES	NO	22,7	0,2889	0,2997	0,314	3	7,317073171	0	1,829268293	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.727+33C>T	NC_000012.11:g.21331987C>T	Intron		NO	NO	2,492	40,6972	40,4735	40,2466	2	4,87804878	0	1,219512195	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.910G>A	NC_000012.11:g.21283322G>A	Intron		NO	YES		6,3214	5,4713		14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
TPMT	NP_000358.1:p.(Ile159=)	NM_000367.3:c.474C>T	NC_000006.11:g.18139214G>A	Coding exon	Synonymous	NO	NO	14,07	76,3337	76,3961	76,2927	22	53,65853659	14	34,14634146	30,48780488
TPMT	NP_000358.1:p.(Ala154Thr)	NM_000367.3:c.460G>A	NC_000006.11:g.18139228C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	28,4	2,7492	2,7671						
TPMT	NP_000358.1:p.(Ala80Pro)	NM_000367.3:c.238G>C	NC_000006.11:g.18143955C>G	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	29,5	0,1381	0,1685	99,8586					
TPMT	NP_000358.1:p.(Tyr240Cys)	NM_000367.3:c.719A>G	NC_000006.11:g.18130918T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	28,3	3,6689	3,7185						
TPMT		NM_000367.3:c.141-10delT	NC_000006.11:g.18148166delA	Intron		YES	NO	0,451	40,6003	19,7605	0,138					
TPMT		NM_000367.3:c.233+35C>T	NC_000006.11:g.18148019G>A	Intron		NO	NO	4,774	52,0288	52,5022	52,0839					
TPMT		NM_000367.3:c.367-17delT	NC_000006.11:g.18139973delA	Intron		NO	NO	3,202	65,2649	58,4255	0,0057					
TPMT		NM_000367.3:c.367-25T>A	NC_000006.11:g.18139973A>T	Intron		NO	NO	0,019	1,3037	1,1009						
TPMT		NM_000367.3:c.367-27_367-26delAA	NC_000006.11:g.18139984_18139985delTT	Intron		NO	NO	1,777	5,3655	5,6909	5,4753					
TPMT		NM_000367.3:c.580+14delG	NC_000006.11:g.18134023delC	Intron		NO	NO	0,167	1,266	0,1178	1,266					
TPMT		NM_000367.3:c.580+14G>T	NC_000006.11:g.18134021C>A	Intron		NO	NO	1,345	61,1539	66,4879	61,0312					
TPMT		NM_000367.3:c.580+26_580+27insT	NC_000006.11:g.18134020_18134021insA	Intron		NO	NO	0,788	51,2875	55,8348	41,7252					
TPMT		NM_000367.3:c.580+26_580+27insTT	NC_000006.11:g.18134020_18134021insAA	Intron		NO	NO	0,726	6,3537	6,3233	51,3512					
UGT1A1	NP_000454.1:p.(His203_Lys211delinsGln)	NM_000463.2:c.609_632del	NC_000002.11:g.23466954_23466956del	Coding exon	Insertion/Deletion	NO	NO									
UGT1A1	NP_000454.1:p.(Thr168Ala)	NM_000463.2:c.502A>G	NC_000002.11:g.234669435A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	12,11	0,0008	0,0014	0,0008					
UGT1A1		NM_000463.2:c.*211T>C	NC_000002.11:g.234681416T>C	UTR		NO	NO	0,737	74,7718	75,2396						
UGT1A1		NM_000463.2:c.*339G>C	NC_000002.11:g.234681544G>C	UTR		NO	NO	0,051	81,2089	82,1086						
UGT1A1		NM_000463.2:c.*440G>C	NC_000002.11:g.234681645G>C	UTR		NO	NO	1,174	73,3231	74,5008						
UGT1A1		NM_000463.2:c.1352A>C	NC_000002.11:g.234667582A>C	Intron		NO	NO	2,587		51,6751						
UGT1A1		NM_000463.2:c.2951A>G	NC_000002.11:g.234665983A>G	Intron		NO	NO	5,241		35,4615						
UGT1A1		NM_000463.2:c.3152G>A	NC_000002.11:g.234665782G>A	Intron		NO	YES			29,971	30,2117					
UGT1A1		NM_000463.2:c.3275T>G	NC_000002.11:g.234665659T>G	Intron		NO	YES			54,8473						
UGT1A1		NM_000463.2:c.364C>T	NC_000002.11:g.234668570C>T	Intron		NO	NO	4,544		36,3619						
UGT1A1		NM_000463.2:c.40_39insTA	NC_000002.11:g.234668894_234668895insTA	Intron		NO	YES	6,723		34,6576	32,528					
UGT1A1		NM_000463.2:c.41_40delTA	NC_000002.11:g.234668893_234668894delTA	Intron		NO	YES	7,661		2,2006						
UGT1A1		NM_000463.2:c.996+18C>T	NC_000002.11:g.234675829C>T	Intron		NO	NO	5,081	1,1561	1,2209	1,2791					
UGT1A1		NM_000463.2:c.997-37T>C	NC_000002.11:g.234676458T>C	Intron		NO	NO	5,189	3,4911	3,7776	3,4873					
VKORC1	NP_076869.1:p.(Arg12=)	NM_024006.5:c.36G>A	NC_000016.9:g.31106015C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	15,25	1,7664	1,5078	1,7148					
VKORC1	NP_076869.1:p.(Leu120=)	NM_024006.5:c.358C>T	NC_000016.9:g.31102589G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	11,89	1,9094	1,9988	2,0719					
VKORC1		NM_001311311.1:c.284-6_284-5insT	NC_000016.9:g.31104201_31104202insA	Intron		YES	NO	6,408	14,9733	16,1791	31,3233					
VKORC1		NM_024006.5:c.1639G>A	NC_000016.9:g.31107689C>T	Intron		NO	YES			32,5975	35,5631					
VKORC1		NM_024006.5:c.173+324T>G	NC_000016.9:g.31105554A>C	Intron		NO	YES	0,371	19,1899	18,9878	18,7661					
VKORC1		NM_024006.5:c.173+525C>T	NC_000016.9:g.31105353G>A	Intron		NO	YES	7,872		16,7808	9,365					
VKORC1		NM_024006.5:c.174-136C>T	NC_000016.9:g.31104878G>A	Intron		NO	YES	10,42		32,6143	35,5831					
VKORC1		NM_024006.5:c.1877A>G	NC_000016.9:g.31107927T>C	Intron		NO	YES			10,5002						
VKORC1		NM_024006.5:c.283+124G>C	NC_000016.9:g.31104509C>G	Intron		NO	YES	5,156		37,492	41,6334					
VKORC1		NM_024006.5:c.283+837T>C	NC_000016.9:g.31103796A>G	Intron		NO	YES	8,857		64,309	60,9625					
VKORC1		NM_024006.5:c.4931C>T	NC_000016.9:g.31110981G>A	Intron		NO	NO			57,5756	52,5559					

## Bibliography

1. Krebs K, Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. *Hum Genomics*. 2019;13(1):39. DOI: 10.1186/s40246-019-0229-z
2. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-23. DOI: 10.1038/clpt.2013.105
3. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, *et al*. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):423-8. DOI: 10.1038/clpt.2014.125
4. Gonsalves SG, Dirksen RT, Sangkuhl K, Pulk R, Alvarellos M, Vo T, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for the Use of Potent Volatile Anesthetic Agents and Succinylcholine in the Context of RYR1 or CACNA1S Genotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1338-44. DOI: 10.1002/cpt.1319. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(6):1408.
5. Levy KD, Wu RR, Goto D, Ramos MA, Pratt VM, Hicks JK, *et al*. Translating pharmacogenetics from research to routine clinical practice – a survey of the IGNITE Network. *Transl Med Commun* [Internet]. 2020[accessed 04/05/2021];5(1):7. Available at: <https://transmedcomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41231-020-00057-y>
6. Van der Lee M, Kriek M, Guchelaar HJ, Swen JJ. Technologies for Pharmacogenomics: A Review. *Genes (Basel)*. 2020;11(12):1456. DOI: 10.3390/genes11121456
7. McInnes G, Lavertu A, Sangkuhl K, Klein TE, Whirl-Carrillo M, Altman RB. Pharmacogenetics at Scale: An Analysis of the UK Biobank. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1528-37. DOI: 10.1002/cpt.2122
8. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, *et al*. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019;394(10197):521-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0
9. Hovelson DH, Xue Z, Zawistowski M, Ehm MG, Harris EC, Stocker SL, *et al*. Characterization of ADME gene variation in 21 populations by exome sequencing. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(3):89-100. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000260
10. Yang W, Wu G, Broeckel U, Smith CA, Turner V, Haidar CE, *et al*. Comparison of genome sequencing and clinical genotyping for pharmacogenes. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(4):380-8. DOI: 10.1002/cpt.411
11. Gordon AS, Fulton RS, Qin X, Mardis ER, Nickerson DA, Scherer S. PGRNseq: a targeted capture sequencing panel for pharmacogenetic research and implementation. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(4):161-8. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000202
12. Suzuki O, Dong OM, Howard RM, Wiltshire T. Characterizing the pharmacogenome using molecular inversion probes for targeted next-generation sequencing. *Pharmacogenomics*. 2019;20(14):1005-20. DOI: 10.2217/pgs-2019-0057
13. Ramudo-Cela L, López-Martí JM, Colmeiro-Echeberría D, De-Uña-Iglesias D, Santomé-Collazo JL, Monserrat-Iglesias L. Development and validation of a next-generation sequencing panel for clinical pharmacogenetics. *Farm Hosp*. 2020;44(6):243-53. DOI: 10.7399/fh.11353
14. Agilent Technologies. SureSelectXT Target Enrichment System for Illumina Paired-End Multiplexed Sequencing Library [Internet]. 2019 [accessed 04/05/2021]. Available at: <https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/Public/G7530-90000.pdf>
15. Schwarze K, Buchanan J, Fermont JM, Dreau H, Tilley MW, Taylor JM, *et al*. The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom. *Genet Med*. 2020;22(1):85-94. DOI: 10.1038/s41436-019-0618-7
16. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(3):464-7. DOI: 10.1038/clpt.2010.279
17. Swen JJ, Nijenhuis M, De Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, *et al*. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-73. DOI: 10.1038/clpt.2011.34
18. Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, Monzon JG, Gelmon KA, Ross CJD, *et al*. CPNDS Clinical Recommendations Group. CYP2D6 as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(3):521-32. DOI: 10.1007/s10549-018-5027-0
19. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Twist GP, Klein TE, Miller NA; PharmVar Steering Committee. The Evolution of PharmVar. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(1):29-32. DOI: 10.1002/cpt.1275
20. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, *et al*. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7. DOI: 10.1038/clpt.2012.96
21. Gaedigk A, Turner A, Everts RE, Scott SA, Aggarwal P, Broeckel U, *et al*. Characterization of 137 Genomic DNA Reference Materials for Genetic Testing of CYP2D6 Alleles: A GeT-RM Collaborative Project. *J Mol Diagn*. 2019;21(6):1034-52. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.06.007
22. Pratt VM, Everts RE, Aggarwal P, Beyer BN, Broeckel U, Epstein-Baak R, *et al*. Characterization of 137 Genomic DNA Reference Materials for 28 Pharmacogenetic Genes: A GeT-RM Collaborative Project. *J Mol Diagn*. 2016;18(1):109-23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2015.08.005
23. Pratt VM, Zehnauer B, Wilson JA, Baak R, Babic N, Bettinotti M, *et al*. Characterization of 107 genomic DNA reference materials for CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, and UGT1A1: a GeT-RM and Association for Molecular Pathology collaborative project. *J Mol Diagn*. 2010;12(6):835-46. DOI: 10.2353/jmoldx.2010.100090
24. De-Uña D. System and Method to Detect Structural Genetic Variants [Internet]. Spain: OEPM (Oficina Española de Patentes y Marcas); ES2711163, 2019 [accessed 04/05/2021]. Available at: <http://consultas2.oepm.es/ceo/>
25. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, *et al*. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med*. 2017;19(2):215-23. DOI: 10.1038/gim.2016.87
26. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, Schildcrout JS, Peterson JF, Pulley J, *et al*. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):423-31. DOI: 10.1038/clpt.2013.229
27. Bush WS, Crosslin DR, Owusu-Obeng A, Wallace J, Almoguera B, Basford MA, *et al*. Genetic variation among 82 pharmacogenes: The PGRNseq data from the eMERGE network. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(2):160-9. DOI: 10.1002/cpt.350
28. Zhou Y, Mkrtchian S, Kumondai M, Hiratsuka M, Lauschke VM. An optimized prediction framework to assess the functional impact of pharmacogenetic variants. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(2):115-26. DOI: 10.1038/s41397-018-0044-2
29. Ingelman-Sundberg M, Mkrtchian S, Zhou Y, Lauschke VM. Integrating rare genetic variants into pharmacogenetic drug response predictions. *Hum Genomics*. 2018;12(1):26. DOI: 10.1186/s40246-018-0157-3
30. Smith DM, Peshkin BN, Springfield TB, Brown RP, Hwang E, Kmiecik S, *et al*. Pharmacogenetics in Practice: Estimating the Clinical Actionability of Pharmacogenetic Testing in Perioperative and Ambulatory Settings. *Clin Transl Sci*. 2020;13(3):618-27. DOI: 10.1111/cts.12748





## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

### Relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en fase de inducción y respuesta temprana y mantenida en el primer año de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa

Relationship between vedolizumab serum concentrations in the induction phase and early and sustained response in the first year of treatment in patients with ulcerative colitis

José Germán Sánchez-Hernández<sup>1</sup>, Noemí Rebollo<sup>1</sup>, Fernando Muñoz<sup>2</sup>, Nuria Padullés-Zamora<sup>3</sup>, Marta Miarons<sup>4</sup>, Nerea Martín Gutiérrez<sup>1</sup>, Marcos Martín Gil<sup>1</sup>, María José Otero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca. España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca. España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona. España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Vall'Hebron, Barcelona. España.

## Autor para correspondencia

Noemí Rebollo Díaz  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario de Salamanca  
Paseo San Vicente, 58  
37007 Salamanca. España.

Correo electrónico:  
noemirebollo@gmail.com

Recibido el 1 de julio de 2021;  
aceptado el 30 de agosto de 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11779

## Cómo citar este trabajo

Sánchez-Hernández JG, Rebollo N, Muñoz F, Padullés-Zamora N, Miarons M, Martín Gutiérrez N, Martín Gil M, Otero MJ. Relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en fase de inducción y respuesta temprana y mantenida en el primer año de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa. *Farm Hosp.* 2021;45(Supl 1):S38-44

## Resumen

**Objetivo:** La evidencia sobre la utilidad de la monitorización proactiva de las concentraciones séricas de vedolizumab en la fase de inducción del tratamiento es limitada. El objetivo del estudio ha sido evaluar la capacidad de las concentraciones séricas de vedolizumab determinadas en esta fase para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa, con el fin de establecer si los pacientes se beneficiarían clínicamente de una monitorización precoz.

**Método:** Estudio descriptivo, prospectivo, realizado en tres hospitales generales públicos. Incluyó a los pacientes adultos con colitis ulcerosa, que iniciaron tratamiento con vedolizumab en los centros participantes desde junio de 2019 a junio de 2020. Se determinaron las concentraciones séri-

## Abstract

**Objective:** Evidence on the usefulness of proactive monitoring of vedolizumab serum concentrations during the induction phase of treatment is limited. The objective of our study was to evaluate the effectiveness of measuring such concentrations during this phase in predicting response to treatment in patients with ulcerative colitis with a view to determining whether patients would benefit from early monitoring of vedolizumab serum concentrations.

**Method:** This was a prospective descriptive study carried out at three public general hospitals. It included adult patients with ulcerative colitis who were initiated on vedolizumab at the participating hospitals from June 2019 to June 2020. Vedolizumab serum concentrations were determined

## PALABRAS CLAVE

Vedolizumab; Relación dosis-respuesta, fármacos; Colitis ulcerosa/terapia farmacológica; Anticuerpos monoclonales humanizados/farmacocinética; Monitorización de fármacos/métodos.

## KEYWORDS

Vedolizumab; Dose-response relationship, drug; Ulcerative colitis, drug therapy; Humanized monoclonal antibodies, pharmacokinetics; Therapeutic drug monitoring, methods.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

cas de vedolizumab en las semanas 6 y 14 de tratamiento. La respuesta bioquímica, clínica y endoscópica se evaluó en las semanas 6, 14 y 52. Se estudió la relación de las concentraciones séricas de vedolizumab determinadas en la semana 6 con la respuesta temprana al tratamiento, así como la relación de las concentraciones séricas de vedolizumab en las semanas 6 y 14 con la persistencia de respuesta al año de tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 45 pacientes, de los que 22 (49%) se consideraron no respondedores al cabo de un año y necesitaron intensificar el tratamiento. Las medianas (rango intercuartílico) de las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 fueron superiores, tanto en los pacientes que presentaron respuesta temprana como en los que mantuvieron respuesta al cabo de un año, comparadas con las de los pacientes que no respondieron a vedolizumab [27,4 (19,0-40,8) µg/ml vs 15,6 (13,4-28,5) µg/ml;  $p = 0,018$ ] y [29,9 (19,2-43,2) µg/ml vs 18,2 (15,4-26,9) µg/ml;  $p = 0,022$ ], respectivamente. Las concentraciones séricas de vedolizumab  $\geq 17,3$  µg/ml en la semana 6 predijeron una buena respuesta temprana, y concentraciones séricas de vedolizumab  $\geq 26,1$  µg/ml en la semana 6 predijeron una respuesta mantenida al cabo de un año. No se encontró relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 14 y la respuesta mantenida.

**Conclusiones:** Se ha observado una relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab determinadas en la semana 6 y la respuesta temprana y mantenida a la terapia en pacientes con colitis ulcerosa, lo que avala la monitorización precoz durante la fase de inducción, para individualizar el tratamiento y aumentar su eficacia.

## Introducción

El desarrollo de fármacos biológicos ha supuesto un importante avance en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Su uso se ha relacionado con una menor aparición de brotes de actividad, una menor necesidad de hospitalizaciones, una reducción de las intervenciones quirúrgicas y un aumento de la calidad de vida de los pacientes<sup>1</sup>.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, con efecto predominante a nivel intestinal, indicado como segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes que no han respondido o son intolerantes a líneas farmacológicas previas, incluyendo los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (anti-TNF)<sup>2</sup>. El hecho de que actúe específicamente a nivel intestinal hace que presente un buen perfil de seguridad y que represente la única alternativa farmacológica posible a la cirugía para algunos pacientes, especialmente para aquellos con colitis ulcerosa, en los que su eficacia parece ser similar a la de los anti-TNF<sup>3,4</sup>. Por ello, en estos casos es necesario optimizar su uso, con el fin de mejorar los resultados clínicos y aumentar el tiempo de permanencia con esta línea de tratamiento.

Diversos estudios han puesto de manifiesto una elevada variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a vedolizumab, que parece estar asociada, al menos parcialmente, con la alta variabilidad en la exposición al fármaco<sup>5</sup>. De hecho, se ha demostrado que las concentraciones séricas de vedolizumab (CSV) se relacionan con la respuesta al tratamiento<sup>6-13</sup>. La variabilidad en las CSV se atribuye al desarrollo de anticuerpos antivodolizumab (AAV), capaces de formar inmunocomplejos que son rápidamente eliminados, con el consiguiente aumento del aclaramiento plasmático del fármaco y la disminución del efecto terapéutico<sup>14</sup>. También se han identificado otros factores, como la concentración de albúmina, el peso corporal y los niveles de proteína C reactiva (PCR), que determinan dicha variabilidad en las CSV<sup>12,15</sup>.

La monitorización terapéutica de las CSV se ha propuesto como una herramienta de utilidad para individualizar la posología en cada paciente y optimizar la respuesta al tratamiento<sup>14-18</sup>. Sin embargo, en el momento actual, la evidencia disponible es reducida y existen todavía algunos aspectos por definir sobre la forma más efectiva de implementar esta herramienta en la práctica clínica, como es la selección del tiempo óptimo de muestreo para determinar las CSV y ajustar la dosis en el curso del tratamiento. En este sentido, parece haber un mayor acuerdo sobre su utilización en la fase de mantenimiento cuando los pacientes no presentan una respuesta satisfactoria al tratamiento, para diferenciar aquellos pacientes con bajas CSV que se beneficiarían de un ajuste posológico, de los que no responden a pesar de una exposición adecuada. Esto es lo que se conoce como monitorización reactiva<sup>19</sup>. Por el contrario, existe más controversia sobre la conveniencia de

at weeks 6 and 14. Response to treatment was biologically, clinically, and endoscopically evaluated at weeks 6, 14, and 52. An analysis was made of the relationship between vedolizumab serum concentrations at week 6 and early response to treatment, and of the relationship between the vedolizumab serum concentrations at weeks 6 and 14 and persistent response at one year.

**Results:** A total of 45 patients were included of whom 22 (49%) were considered non-responsive after one year and required intensification of treatment. The median (interquartile range) vedolizumab serum concentrations obtained at 6 weeks was higher in patients who obtained an early response and in those who maintained the response at one year than in those who did not respond to vedolizumab [27.4 (19.0-40.8) µg/ml vs 15.6 (13.4-28.5) µg/ml;  $p = 0.018$ ] and [29.9 (19.2-43.2) µg/ml vs 18.2 (15.4-26.9) µg/ml;  $p = 0.022$ ] respectively. Vedolizumab serum concentrations  $\geq 17.3$  µg/ml at week 6 were predictive of a good early response, and vedolizumab serum concentrations  $\geq 26.1$  µg/ml at week 6 predicted a sustained response at one year. No relationship was found between vedolizumab serum concentrations at week 14 and a sustained response.

**Conclusions:** We observed a relationship between vedolizumab serum concentrations determined at week 6, and early and maintained response to vedolizumab therapy in patients with ulcerative colitis, which supports early drug monitoring during the induction phase to individualize treatment and increase effectiveness.

llevar a cabo una monitorización proactiva en todos los pacientes, e incluso de forma temprana en la fase de inducción del tratamiento, para conseguir unas concentraciones óptimas de fármaco desde el inicio, aunque se han publicado algunos estudios al respecto<sup>8-11</sup>.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la capacidad de las CSV determinadas en la fase de inducción para predecir la respuesta al tratamiento con este fármaco en pacientes con colitis ulcerosa, con el fin de establecer si los pacientes se beneficiarían clínicamente de una monitorización proactiva precoz de las CSV.

## Métodos

Estudio descriptivo, prospectivo, de baja intervención, multicéntrico, llevado a cabo en tres hospitales generales públicos con más de 500 camas. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del centro de referencia (PI 2019/06/327) y contó también con la autorización de los otros centros implicados. Se obtuvo el consentimiento firmado de todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio.

Se incluyeron en el estudio los pacientes adultos diagnosticados de colitis ulcerosa moderada o grave, definida por un Índice Mayo parcial (IMp)  $> 4$ <sup>20</sup>, que iniciaron tratamiento con vedolizumab en los centros participantes, desde junio de 2019 a junio de 2020, por pérdida de respuesta o intolerancia o contraindicación al tratamiento con anti-TNF. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento en las primeras 10 semanas de tratamiento, por falta de respuesta, o trasladados a otros centros.

En el momento de la inclusión en el estudio se registró la siguiente información para cada paciente: edad, sexo, altura, peso corporal total, índice de masa corporal, extensión de la enfermedad, edad al diagnóstico, tratamientos con anti-TNF previos y presencia o no de anticuerpos anti-TNF. La extensión de la colitis ulcerosa se definió según la clasificación de Montreal<sup>21</sup>.

La dosis inicial de vedolizumab se seleccionó de acuerdo con las directrices de dosificación recogidas en la ficha técnica. Posteriormente el prescriptor modificó el régimen posológico en función de la respuesta al tratamiento y/o de los resultados de la monitorización de las CSV.

Se determinaron las CSV en las semanas 6 y 14 de tratamiento, justo antes de la administración de una dosis. Las muestras se centrifugaron a 2.000 g durante 10 minutos y el suero obtenido se separó en dos alícuotas, que se conservaron en congelador entre  $-80$  °C y  $-20$  °C hasta su posterior análisis. Las CSV se analizaron mediante el ensayo ELISA anti-idiotipo RIDASCREEN®, desarrollado por R-Biopharm® y distribuido en España por Menarini Diagnósticos. El límite inferior de cuantificación de

este ensayo es de 0,15 µg/ml. Este tipo de técnica presenta el inconveniente de ser sensible a fármacos, por lo que no puede detectar de forma fiable los AAV cuando las CSV > 0,15 µg/ml. Debido, por tanto, a que esta técnica presenta una alta tasa de falsos negativos de anticuerpos, no se determinaron los AAV.

La respuesta al tratamiento se evaluó en las semanas 6, 14 y 52 del inicio del tratamiento, así como en cualquier momento durante el primer año en caso de pérdida de respuesta. Para ello, se recogieron las siguientes variables: a) Bioquímicas: albúmina sérica, calprotectina fecal (CF) y PCR; b) clínicas: IMp; y c) endoscópicas: Índice Mayo endoscópico (IME). Los pacientes fueron seguidos durante el primer año de tratamiento o, en caso de respuesta inadecuada, hasta el momento de la suspensión del mismo.

Se estudió la relación de las CSV determinadas en la semana 6 con la respuesta temprana al tratamiento, así como la relación de las CSV determinadas en las semanas 6 y 14 con la persistencia de la respuesta al año de tratamiento. La variable principal fue la persistencia de respuesta al año de tratamiento. Se consideró como falta de respuesta temprana al tratamiento la necesidad de administrar una dosis adicional del fármaco en la semana 10 de inducción, cuando en la semana 6 se había observado una falta de respuesta clínica, con IMp > 2 puntos, junto con una CF > 200 mg/kg, sin normalización de la PCR respecto al valor basal. Adicionalmente, se definió como pérdida de respuesta en el primer año la necesidad de intensificar el tratamiento por empeoramiento o recaída de los síntomas, con IMp > 2, actividad bioquímica (CF > 100 mg/kg o aumento de la PCR respecto a la basal) o presencia de hallazgos endoscópicos o radiológicos de enfermedad activa, con IMe > 1 o según criterio del endoscopista.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron mediante la mediana y rango intercuartílico (RIQ) o media y desviación estándar (DE), y las variables categóricas se describieron mediante frecuencia y porcentajes. Las variables continuas se compararon mediante la prueba t o la prueba de Wilcoxon, y las variables categóricas mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

Se compararon las medias y medianas de las CSV que presentaron los pacientes que mostraron una respuesta temprana y de los pacientes que mostraron una respuesta persistente al cabo del año de tratamiento frente a los que no. También se efectuó un análisis por cuartiles de las CSV y su relación con las respuestas. Para establecer el punto de corte de las CSV que predecía los resultados terapéuticos alcanzados se realizó un análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic*).

Por último, se realizó un análisis de sensibilidad para determinar la posible existencia de otras variables diferentes a la CSV que influyeran en la

respuesta tanto temprana como mantenida. Para ello, se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria univariante y, cuando en este análisis se obtuvo para alguna de las variables un valor de  $p < 0,01$ , se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariante.

Todos los valores de  $p$  se basaron en una hipótesis bilateral y los  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos fueron realizados con el entorno y lenguaje de programación R versión 4.1 (*Comprehensive R Network*, <http://cran.r-project.org>).

## Resultados

En el estudio se incluyeron un total de 47 pacientes que iniciaron tratamiento con vedolizumab. Dos pacientes tuvieron que ser excluidos del análisis al retirar el tratamiento en las primeras 10 semanas, debido a brotes graves de la enfermedad por falta de respuesta al fármaco. Un total de 45 pacientes completaron el periodo de seguimiento de un año, de los que 22 (49%) se consideraron no respondedores, por presentar una pérdida o falta de respuesta en el primer año y necesitaron intensificar el tratamiento. De estos, 15 pacientes (33%) precisaron una administración adicional en la semana 10, al detectarse una falta de respuesta temprana. Durante el periodo de seguimiento, se suspendió el tratamiento a un total de 11 pacientes (24%) por pérdida de respuesta a pesar de la intensificación.

La tabla 1 muestra las principales características demográficas y clínicas en el momento del inicio del tratamiento con vedolizumab de los pacientes que respondieron y de los pacientes con falta o pérdida de respuesta al cabo del primer año. Los pacientes no respondedores presentaban antes de iniciar el tratamiento unos valores basales [mediana (RIC)] de PCR más elevados [0,39 (0,26-2,56) mg/dl vs 0,18 (0,06-1,39) mg/dl;  $p = 0,181$ ] y de CF [390 (220-1.270) mg/kg vs 302 (42-737) mg/kg;  $p = 0,123$ ], aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El porcentaje de pacientes que habían recibido tratamiento previo con anti-TNF fue superior en el grupo de pacientes no respondedores (55% vs 35%), aunque esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ( $p = 0,301$ ).

## Relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 con la respuesta temprana al tratamiento

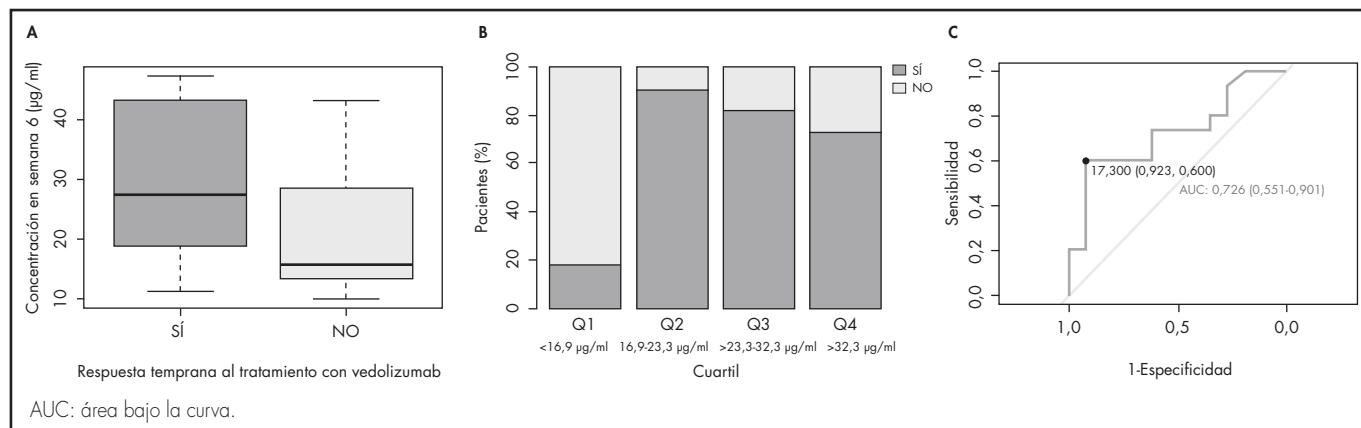
La figura 1 recoge el análisis de la relación entre las CSV en la semana 6 y la respuesta temprana al tratamiento. La figura 1A representa el diagrama de cajas de la distribución de las CSV obtenidas en la semana 6 en los pacientes que respondieron y en aquellos con falta de respuesta tem-

**Tabla 1.** Principales características demográficas y clínicas en el momento de inclusión en el estudio de los pacientes que respondieron y de los pacientes con falta de respuesta a vedolizumab durante el primer año de tratamiento

	Total (n = 45)	Respondedores (n = 23)	No respondedores (n = 22)	Valor P
Mujeres [n (%)]	20 (44)	11 (48)	9 (41)	0,75
Edad al inicio de vedolizumab, años [mediana (RIC)]	62 (48-72)	66 (48-73)	57 (42-71)	0,18
Edad al diagnóstico, años [mediana (RIC)]	50 (33-66)	55 (41-66)	48 (29-66)	0,51
Peso corporal, kg [media (DE)]	72,93 (15,44)	73,02 (11,60)	72,71 (18,84)	0,94
Talla, cm [media (DE)]	168 (9)	167 (9)	168 (9)	0,70
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup> [media (DE)]	25,91 (5,43)	26,08 (3,20)	25,83 (7,07)	0,88
Proteína C reactiva al inicio del tratamiento, mg/dl [mediana (RIC)]	0,36 (0,12-1,45)	0,18 (0,06-1,39)	0,39 (0,26-2,56)	0,18
Calprotectina fecal al inicio del tratamiento, mg/kg [mediana (RIC)]	322 (157-812)	302 (42-737)	390 (220-1.270)	0,12
Proctitis [n (%)]	5 (12)	4 (17)	1 (5)	
Extensión CU				
Colitis izquierda [n (%)]	20 (44)	10 (43)	10 (45)	0,37
Colitis extensa [n (%)]	20 (44)	9 (40)	11 (50)	
Tratamiento con anti-TNF previo [n (%)]	20 (44)	8 (35)	12 (55)	0,30
Anticuerpos anti-TNF positivos [n (%)]	3 (7)	1 (4)	2 (9)	0,97

Anti-TNF: fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral; CU: colitis ulcerosa; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

**Figura 1.** Análisis de la relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 y la respuesta temprana al tratamiento. **A.** Diagrama de cajas de la distribución de las concentraciones séricas de vedolizumab obtenidas en la semana 6. **B.** Porcentaje de pacientes con respuesta temprana al tratamiento con vedolizumab para cada cuartil de concentraciones en la semana 6. **C.** Curva ROC (receiver operating characteristic) de las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 y respuesta temprana al tratamiento con el fármaco.



prana al tratamiento. La mediana (RIQ) de las CSV en la semana 6 de los pacientes que respondieron fue más alta que la de los pacientes no respondedores [27,4 (19,0-40,8) µg/ml vs 15,6 (13,4-28,5) µg/ml,  $p = 0,018$ ]. Por otro lado, la distribución de las CSV en cuartiles (Figura 1B) mostró que el porcentaje de pacientes con respuesta temprana fue inferior en el primer cuartil (18%), mientras que para el resto de los cuartiles fue similar (91%, 82% y 73%, respectivamente).

El análisis de curvas ROC de las CSV determinadas en la semana 6 para predecir respuesta temprana al tratamiento mostró un punto de corte de 17,3 µg/ml, con un área bajo la curva (AUC) de 0,726 (IC 95%: 0,551-0,901;  $p = 0,023$ ) (Figura 1C), que corresponde a una sensibilidad del 60% y una especificidad del 92%. Ello mostraría que las CSV > 17,3 µg/ml en la semana 6 son indicativas de respuesta durante la fase de inducción.

En el análisis de sensibilidad (Tabla 2) se observó que, además de las CSV < 17,3 µg/ml obtenidas en la semana 6 (*odds ratio* [OR] de 164,0; IC 95%: 11,0-12.088,4;  $p = 0,002$ ), la presencia de valores elevados de CF al inicio del tratamiento se asoció con una mayor probabilidad de falta de respuesta temprana al tratamiento, aunque no representó relevancia clínica (OR de 1,0; IC 95%: 1,0-1,0;  $p = 0,043$ ).

## Relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en las semanas 6 y 14 con la persistencia en la respuesta al cabo de un año de tratamiento

En la tabla 3 se recogen las CSV en las semanas 6 y 14 en los pacientes con y sin respuesta al cabo de un año. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las CSV medias (DE) obtenidas en la semana 6 entre pacientes respondedores y aquellos con pérdida de respuesta en el primer año [30,0 (11,5) vs 22,2 (10,8);  $p = 0,030$ ]. La figura 2A representa el diagrama de cajas de la distribución de CSV en la semana 6 de los dos grupos y la figura 2B la distribución de las CSV en cuartiles junto a la probabilidad de buena respuesta durante el primer año de tratamiento. El porcentaje de buena respuesta fue inferior en el primer cuartil (19%), mientras que para el resto de los cuartiles fue similar (62%). En el análisis de curvas ROC (Figura 2C) se observó un punto de corte de 26,1 µg/ml con un AUC de 0,711 (IC 95%: 0,549-0,872;  $p = 0,002$ ), que corresponde a una sensibilidad del 65% y una especificidad del 71%.

**Tabla 2.** Variables asociadas con necesidad de intensificación temprana en la semana 10 de tratamiento con vedolizumab

Factor pronóstico	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	Valor P	OR	IC 95%	Valor P	OR	IC 95%
Sexo (ref. mujer)	0,671	-	-	-	-	-
Edad al inicio de vedolizumab	0,359	-	-	-	-	-
Edad al diagnóstico	0,728	-	-	-	-	-
Peso corporal	0,247	-	-	-	-	-
Índice de masa corporal	0,293	-	-	-	-	-
Proteína C reactiva al inicio del tratamiento	0,353	-	-	-	-	-
Calprotectina fecal al inicio del tratamiento	0,086	1,0	1,0-1,0	0,043	1,0	1,0-1,0
Extensión CU (ref. proctitis)	0,827	-	-	-	-	-
Tratamiento con anti-TNF previo	0,832	-	-	-	-	-
Anticuerpos anti-TNF positivos	0,239	-	-	-	-	-
Concentración de vedolizumab en semana 6 < 17,3 µg/ml	0,001	18,0	3,6-141,2	0,002	164,0	11,0-12.088,4

Anti-TNF: fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral; CU: colitis ulcerosa; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las CSV obtenidas en la semana 14 en los pacientes que mantuvieron buena respuesta al tratamiento durante el primer año frente a aquellos que presentaron pérdida de respuesta y cuyo tratamiento fue intensificado [14,6 (7,0) vs 18,1 (7,0);  $p = 0,138$ ] (Tabla 3). Excluyendo los pacientes con administra-

ciones adicionales en la semana 10 de inducción, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos [14,4 (5,8) vs 17,7 (6,3);  $p = 0,292$ ].

En el análisis de sensibilidad (Tabla 4) no se identificó ninguna variable adicional con influencia en la respuesta sostenida en el primer año de tratamiento.

**Tabla 3.** Concentraciones séricas de vedolizumab en los pacientes que presentaban respuesta y en los que no la presentaban al año de tratamiento

	Total (n = 45)	Respondedores (n = 23)	No respondedores (n = 22)	Valor P
<b>Concentraciones de vedolizumab en semana 6, µg/ml</b>				
Mediana (RIC)	24,8 (16,8-33,8)	29,9 (19,2-43,2)	18,2 (15,4-26,9)	0,02
Media (DE)	26,0 (11,7)	30,0 (11,5)	22,2 (10,8)	0,03
<b>Concentraciones de vedolizumab en semana 14, µg/ml</b>				
Mediana (RIC)	14,6 (10,6-19,3)	13,5 (9,9-18,0)	18,2 (13,1-20,8)	0,12
Media (DE)	16,4 (7,1)	14,6 (7,0)	18,1 (7,0)	0,14

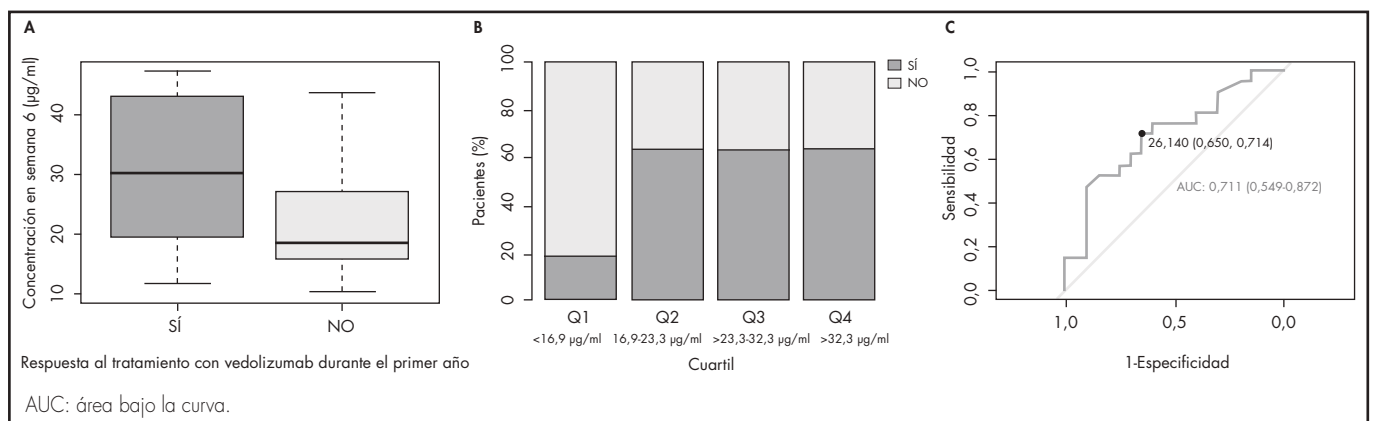
DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

**Tabla 4.** Variables asociadas con pérdida de respuesta y necesidad de intensificación del tratamiento con vedolizumab durante el primer año de tratamiento

Factor pronóstico	Análisis univariante		
	Valor P	OR	IC 95%
Sexo (ref. mujer)	0,641	-	-
Edad al inicio de vedolizumab	0,183	-	-
Edad al diagnóstico	0,504	-	-
Peso corporal	0,936	-	-
Índice de masa corporal	0,871	-	-
Proteína C reactiva al inicio del tratamiento	0,213	-	-
Calprotectina fecal al inicio del tratamiento	0,268	-	-
Extensión CU (ref. proctitis)	0,239	-	-
Tratamiento con anti-TNF previo	0,185	-	-
Anticuerpos anti-TNF positivos	0,532	-	-
Concentración de vedolizumab en semana 6 < 26,1 µg/ml	0,010	5,9	1,6- 24,5
Concentración de vedolizumab en semana 14 < 14,6 µg/ml	0,143	-	-

Anti-TNF: fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral; CU: colitis ulcerosa; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

**Figura 2.** Análisis de la relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 y respuesta al cabo del primer año de tratamiento. **A.** Diagrama de cajas de la distribución de las concentraciones séricas de vedolizumab obtenidas en la semana 6. **B.** Porcentaje de pacientes con buena respuesta al tratamiento con vedolizumab durante el primer año para cada cuartil de concentraciones en la semana 6. **C.** Curva ROC (receiver operating characteristic) de las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 y buena respuesta al tratamiento con el fármaco durante el primer año.



## Discusión

La evidencia disponible en relación con la utilidad de la monitorización de las CSV es aún limitada. Antes de que esta estrategia pueda recomendarse en la práctica clínica, se precisan estudios prospectivos que aporten información sobre los distintos aspectos prácticos de la monitorización. Uno de los puntos clave que queda aún por definir es el momento óptimo para efectuar la determinación de las CSV y ajustar la posología. En general, los grupos de expertos recomiendan utilizar la monitorización reactiva de fármacos biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento<sup>6</sup>. Sin embargo, existen dudas sobre la potencial utilidad de la monitorización proactiva, estrategia que consiste en determinar las concentraciones séricas de forma programada en un estadio de enfermedad quiescente, para asegurar una dosificación óptima y mantener unas concentraciones dentro de un intervalo terapéutico, y así poder prevenir los brotes de la enfermedad, evitando el fallo de la terapia. En este sentido, algunos autores<sup>8-11</sup> han propuesto realizar la monitorización de vedolizumab de forma temprana. Por ello, este estudio se planteó con la finalidad de evaluar la utilidad de la medida de las CSV durante la fase de inducción del tratamiento para predecir la respuesta inicial y mantenida a largo plazo.

Se seleccionó una cohorte de pacientes con colitis ulcerosa, ya que en esta patología la eficacia de vedolizumab parece ser similar a la de los fármacos anti-TNF, y además algunos autores señalan una mejor correlación entre las CSV y la respuesta en pacientes con colitis ulcerosa, en comparación con los pacientes con enfermedad de Crohn<sup>5,22</sup>. Se llevó a cabo un seguimiento prospectivo durante un año. La primera monitorización se efectuó en la semana 6, encontrándose una relación entre las CVS determinadas en ese momento y la respuesta temprana al tratamiento. De hecho, se estableció un punto de corte de 17,3 mg/ml para la respuesta temprana, definida como la no necesidad de administrar una dosis extra de fármaco la semana 10 por falta de respuesta. Hasta la fecha, no se había evaluado la relación entre las CVS determinadas en la semana 6 y la respuesta precoz. No obstante, en un estudio multicéntrico llevado a cabo en Francia<sup>8</sup> se observó que la determinación de CSV < 18,5 mg/ml en la semana 6 se relacionaba con la necesidad de acortar el intervalo de dosificación a 4 semanas durante los 6 primeros meses de tratamiento.

Por otra parte, en nuestro estudio se ha propuesto un punto de corte en la semana 6 de 26,1 mg/ml para la respuesta mantenida a largo plazo, definida como la no necesidad de intensificación del tratamiento a lo largo del primer año por pérdida de respuesta. Sin embargo, no fue posible establecer una relación entre las CVS determinadas en el segundo control, llevado a cabo en la semana 14, y la eficacia sostenida, probablemente debido a que un alto número de pacientes habían recibido una dosis extra de fármaco en la semana 10. El punto de corte determinado en nuestro caso para la respuesta a largo plazo es superior al propuesto por algunos autores. Guidi *et al.*<sup>10</sup>, en un estudio prospectivo llevado a cabo en 110 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en los que monitorizaron las CSV en las semanas 6 y 14, establecieron un punto de corte en la semana 14 de 16,6 mg/ml, a partir del cual indicaron que existiría una mayor probabilidad de mantener tanto la remisión clínica como la curación de la mucosa durante el primer año, pero no obtuvieron resultados concluyentes en la semana 6. Por el contrario, Yacoub *et al.*<sup>9</sup>, en otro estudio en 44 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal establecieron un punto de corte en la semana 6 de 18,0 mg/ml para la curación de la mucosa en el primer año.

Aunque el hecho de proponer en nuestro estudio un punto de corte superior, de 26,1 µg/ml, con el fin de mantener la respuesta a largo plazo podría plantear dudas en relación con la seguridad, estudios previos han demostrado que no existe un mayor riesgo de aparición de efectos secundarios en pacien-

tes que alcanzan concentraciones mínimas elevadas<sup>23</sup>. De hecho, otros autores han propuesto valores incluso superiores a nuestro punto de corte. Liefferinckx *et al.*<sup>11</sup> en un estudio realizado en 103 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, con una mediana de seguimiento de 11 (3-27) meses, demostraron que CSV > 28 mg/ml en la semana 6 predecían una respuesta sostenida.

Entre las limitaciones de este estudio hay que destacar el bajo número de pacientes que ha sido posible incluir en el mismo, al haberse seleccionado únicamente una población con diagnóstico de colitis ulcerosa. Además, no se cuantificó el título de AAV en pacientes con bajas CSV, lo que podría haber evitado el cambio a otras líneas de tratamiento. Tampoco fue posible realizar un estudio genético de los polimorfismos relacionados con vedolizumab que podrían incluirse en el análisis de covariables. Por otra parte, la naturaleza prospectiva del estudio constituye uno de sus puntos fuertes. Adicionalmente, dado que los márgenes terapéuticos de los fármacos pueden variar en función de la patología, el hecho de seleccionar una población tan específica, que no incluye pacientes con enfermedad de Crohn, constituye una de las fortalezas del estudio. Sería necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados en cohortes mayores para confirmar la utilidad clínica de la monitorización reactiva frente a la ausencia de monitorización en las diferentes enfermedades inflamatorias.

En conclusión, se ha observado una relación entre las CSV determinadas en la semana 6 y la respuesta temprana y mantenida a la terapia en pacientes con colitis ulcerosa, lo que avala la monitorización temprana durante la fase de inducción, con el fin de individualizar la posología y aumentar la eficacia del tratamiento.

## Financiación

Este trabajo se ha llevado a cabo con la ayuda de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (FEFH) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) a través de las ayudas a la investigación e innovación en el ámbito de la farmacia hospitalaria, convocatoria 2018-2019.

## Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a:

R. Fernández Caballero, A. Fernández Pordomingo, M. García Alvarado, M. C. Piñero Pérez y V. Prieto Vicente (Hospital Universitario de Salamanca).

N. Borruel Sainz, F. Casellas Jordá y M. Q. Gorgas Torner (Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona).

J. Guardiola Capón (Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona).

J. S. Pérez Blanco (Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca).

## Conflicto de intereses

Fernando Muñoz ha prestado asesoría científica y ha impartido conferencias para Takeda.

## Aportación a la literatura científica

La información sobre la utilidad de la monitorización de las concentraciones séricas de vedolizumab es aún limitada, especialmente al inicio del tratamiento.

El estudio pone de manifiesto que la determinación de las concentraciones en la semana 6 ayudaría a optimizar el tratamiento en pacientes con concentraciones < 17,3 µg/ml, y que una concentración ≥ 26,1 µg/ml predeciría una respuesta mantenida al año de tratamiento.

## Bibliografía

1. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection, and mortality in IBD: a focus paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):216-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv190
2. European Medicines Agency. Ficha técnica Entyvio (vedolizumab) [Internet] [consultado 29/06/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio>
3. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2016;10(12):1437-44. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw092
4. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, *et al.* The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079
5. Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, *et al.* A review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(11):1287-301. DOI: 10.1007/s40262-017-0546-0
6. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, *et al.*; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710. DOI: 10.1056/NEJMoa1215734

7. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, *et al.*; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-21. DOI: 10.1056/NEJMoal215739
8. Williet N, Boschetti G, Fovet M, Di Bernado T, Claudez P, Del Tedesco E, *et al.* Association between low trough levels of vedolizumab during induction therapy for inflammatory bowel diseases and need for additional doses within 6 months. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1750-7. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.023
9. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, Di-Bernado T, De Carvalho Bittencourt M, Nancey S, *et al.* Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):906-12. DOI: 10.1111/apt.14548
10. Guidi L, Pugliese D, PaniciTonucci T, Bertani L, Costa F, Privitera G, *et al.* Early vedolizumab trough levels predict treatment persistence over the first year in inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(9):1189-97. DOI: 10.1177/2050640619873784
11. Liefferinckx C, Minsart C, Cremer A, Amininejad L, Tafciu V, Quertinmont E, *et al.* Early vedolizumab trough levels at induction in inflammatory bowel disease patients with treatment failure during maintenance. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(4):478-85. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001356
12. Dreesen E, Verstockt B, Bian S, De Bruyn M, Compennelle G, Tops S, *et al.* Evidence to support monitoring of vedolizumab trough concentrations in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(12):1937-46. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.040
13. Ungaro RC, Yarur A, Jossen J, Phan BL, Cheifetz E, Sehgal P, *et al.* Higher trough vedolizumab concentrations during maintenance therapy are associated with corticosteroid-free remission in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13(8):963-9. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz041
14. Restellini S, Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with ustekinumab, vedolizumab and tofacitinib in inflammatory bowel disease. *J Clin Med.* 2021;10(6):1242. DOI: 10.3390/jcm1006124
15. Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, Fasanmade AA, Wyant T, Parikh A, *et al.* Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(2):188-202. DOI: 10.1111/apt.13243
16. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, *et al.* Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1655-68.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.037
17. Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(8):837-48. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1630273
18. Pouillon L, Vermeire S, Bossuyt P. Vedolizumab trough level monitoring in inflammatory bowel disease: a state-of-the-art overview. *BMC Med.* 2019;17(1):89. DOI: 10.1186/s12916-019-1323-8
19. Ungar B, Malickova K, Hanžel J, Abu-Arisha M, Paul S, Rocha C, *et al.* Dose-optimization for loss-of-response to vedolizumab- pharmacokinetics and immune mechanisms. *J Crohns Colitis.* 2021;A10:ijab067. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijab067
20. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1660-6. DOI: 10.1002/ibd.20520
21. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649-70. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijx008
22. Singh S, Dulai PS, Van de Casteele N, Battat R, Fumery M, Boland BS, *et al.* Systematic review with meta-analysis: association between vedolizumab trough concentration and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(8):848-57. DOI: 10.1111/apt.15484
23. Sengupta NK, Azizov A, Halder S, Xenodemetropoulos T, Armstrong D, Tse F, *et al.* Higher vedolizumab serum levels do not increase the risk of adverse events in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(7):800-5. DOI: 10.1080/00365521.2020.1780470



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

**Relationship between vedolizumab serum concentrations in the induction phase and early and sustained response in the first year of treatment in patients with ulcerative colitis**

Relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en fase de inducción y respuesta temprana y mantenida en el primer año de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa

José Germán Sánchez-Hernández<sup>1</sup>, Noemí Rebollo<sup>1</sup>, Fernando Muñoz<sup>2</sup>,  
Nuria Padullés-Zamora<sup>3</sup>, Marta Miarons<sup>4</sup>, Nerea Martín Gutiérrez<sup>1</sup>,  
Marcos Martín Gil<sup>1</sup>, María José Otero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca. Spain. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca. Spain. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona. Spain. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Vall'Hebron, Barcelona. Spain.

**Author of correspondence**

Noemí Rebollo Díaz  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario de Salamanca  
Paseo San Vicente, 58  
37007 Salamanca. Spain.

Email:  
noemirebollo@gmail.com

Received 1 July 2021;  
Accepted 30 August 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11779

**How to cite this paper**

Sánchez-Hernández JG, Rebollo N, Muñoz F, Padullés-Zamora N, Miarons M, Martín Gutiérrez N, Martín Gil M, Otero MJ. Relationship between vedolizumab serum concentrations in the induction phase and early and sustained response in the first year of treatment in patients with ulcerative colitis. *Farm Hosp.* 2021;45(Suppl 1):S38-44

**Abstract**

**Objective:** Evidence on the usefulness of proactive monitoring of vedolizumab serum concentrations during the induction phase of treatment is limited. The objective of our study was to evaluate the effectiveness of measuring such concentrations during this phase in predicting response to treatment in patients with ulcerative colitis with a view to determining whether patients would benefit from early monitoring of vedolizumab serum concentrations.

**Method:** This was a prospective descriptive study carried out at three public general hospitals. It included adult patients with ulcerative colitis who were initiated on vedolizumab at the participating hospitals from June 2019 to June 2020. Vedolizumab serum concentrations were determined

**Resumen**

**Objetivo:** La evidencia sobre la utilidad de la monitorización proactiva de las concentraciones séricas de vedolizumab en la fase de inducción del tratamiento es limitada. El objetivo del estudio ha sido evaluar la capacidad de las concentraciones séricas de vedolizumab determinadas en esta fase para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa, con el fin de establecer si los pacientes se beneficiarían clínicamente de una monitorización precoz.

**Método:** Estudio descriptivo, prospectivo, realizado en tres hospitales generales públicos. Incluyó a los pacientes adultos con colitis ulcerosa, que iniciaron tratamiento con vedolizumab en los centros participantes desde junio de 2019 a junio de 2020. Se determinaron las concentraciones séricas

**KEYWORDS**

Vedolizumab; Dose-response relationship, drug; Ulcerative colitis, drug therapy; Humanized monoclonal antibodies, pharmacokinetics; Therapeutic drug monitoring, methods.

**PALABRAS CLAVE**

Vedolizumab; Relación dosis-respuesta, fármacos; Colitis ulcerosa/terapia farmacológica; Anticuerpos monoclonales humanizados/farmacocinética; Monitorización de fármacos/métodos.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.



at weeks 6 and 14. Response to treatment was biologically, clinically, and endoscopically evaluated at weeks 6, 14, and 52. An analysis was made of the relationship between vedolizumab serum concentrations at week 6 and early response to treatment, and of the relationship between the vedolizumab serum concentrations at weeks 6 and 14 and persistent response at one year.

**Results:** A total of 45 patients were included of whom 22 (49%) were considered non-responsive after one year and required intensification of treatment. The median (interquartile range) vedolizumab serum concentrations obtained at 6 weeks was higher in patients who obtained an early response and in those who maintained the response at one year than in those who did not respond to vedolizumab [27.4 (19.0-40.8) µg/mL vs 15.6 (13.4-28.5) µg/mL;  $p = 0.018$ ] and [29.9 (19.2-43.2) µg/mL vs 18.2 (15.4-26.9) µg/mL;  $p = 0.022$ ] respectively. Vedolizumab serum concentrations  $\geq 17.3$  µg/mL at week 6 were predictive of a good early response, and vedolizumab serum concentrations  $\geq 26.1$  µg/mL at week 6 predicted a sustained response at one year. No relationship was found between vedolizumab serum concentrations at week 14 and a sustained response.

**Conclusions:** We observed a relationship between vedolizumab serum concentrations determined at week 6, and early and maintained response to vedolizumab therapy in patients with ulcerative colitis, which supports early drug monitoring during the induction phase to individualize treatment and increase effectiveness.

## Introduction

The development of biologic drugs has led to significant progress in the treatment of inflammatory bowel disease. Their use has been associated with a lower incidence of flare ups, fewer hospital admissions, a reduction in surgical procedures, and an increase in patient quality of life<sup>1</sup>.

Vedolizumab is a humanized monoclonal antibody acting predominantly at the intestinal level. It is typically indicated as a second-line treatment in patients who did not respond to or were unable to tolerate previous pharmacological therapy, including tumor necrosis factor alpha inhibitors (anti-TNFs)<sup>2</sup>. The fact that vedolizumab acts specifically at the intestinal level provides a favorable safety profile and makes it the only valid pharmacological alternative to surgery for a considerable number of patients, especially those with ulcerative colitis (UC) in which cases its effectiveness has been shown to be similar to that of anti-TNFs<sup>3,4</sup>. For that reason, the use of vedolizumab in these patients should be optimized in order to improve clinical outcomes and maximize the time patients receive the treatment.

Several studies have demonstrated a highly inter- and intraindividual variability in response to vedolizumab, which appears to be associated, at least partially, with the high variability that characterizes exposure to the drug<sup>5</sup>. In fact, it has been shown that serum concentrations of vedolizumab are related to patient response to treatment<sup>6-13</sup>. Serum concentration variability has been attributed to the development of anti-vedolizumab antibodies (AVAs) capable of creating immune complexes that are eliminated quickly, which results in increased plasma clearance and a reduction in therapeutic effect<sup>14</sup>. Other factors have also been shown to influence vedolizumab serum concentration (VSC) variability, including albumin concentrations, body weight and C-reactive protein (CRP) levels<sup>12,15</sup>.

Therapeutic VSC monitoring has been proposed as a useful tool for dose individualization and optimization of patient response to treatment<sup>14,18</sup>. However, the evidence available at the present time is scarce and some aspects still need to be determined regarding the most effective way to implement this tool in clinical practice, particularly the optimum moment to measure VSC and make appropriate dosing adjustments during the course of treatment. It is generally agreed that VSC monitoring should be used during the maintenance stage when patients do not exhibit a favorable response to treatment in order to differentiate between patients with low serum concentrations who could benefit from a dosing adjustment and those who fail to respond despite adequate exposure. This is what is known as reactive monitoring<sup>19</sup>. Proactive monitoring, for its part, has been the subject of greater debate. Although some studies support its application<sup>8,11</sup>, there is no consensus on the advisability of using it in all patients, not even early on

cas de vedolizumab en las semanas 6 y 14 de tratamiento. La respuesta bioquímica, clínica y endoscópica se evaluó en las semanas 6, 14 y 52. Se estudió la relación de las concentraciones séricas de vedolizumab determinadas en la semana 6 con la respuesta temprana al tratamiento, así como la relación de las concentraciones séricas de vedolizumab en las semanas 6 y 14 con la persistencia de respuesta al año de tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 45 pacientes, de los que 22 (49%) se consideraron no respondedores al cabo de un año y necesitaron intensificar el tratamiento. Las medianas (rango intercuartílico) de las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 fueron superiores, tanto en los pacientes que presentaron respuesta temprana como en los que mantuvieron respuesta al cabo de un año, comparadas con las de los pacientes que no respondieron a vedolizumab [27,4 (19,0-40,8) µg/ml vs 15,6 (13,4-28,5) µg/ml;  $p = 0,018$ ] y [29,9 (19,2-43,2) µg/ml vs 18,2 (15,4-26,9) µg/ml;  $p = 0,022$ ], respectivamente. Las concentraciones séricas de vedolizumab  $\geq 17,3$  µg/ml en la semana 6 predijeron una buena respuesta temprana, y concentraciones séricas de vedolizumab  $\geq 26,1$  µg/ml en la semana 6 predijeron una respuesta mantenida al cabo de un año. No se encontró relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 14 y la respuesta mantenida.

**Conclusiones:** Se ha observado una relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab determinadas en la semana 6 y la respuesta temprana y mantenida a la terapia en pacientes con colitis ulcerosa, lo que avala la monitorización precoz durante la fase de inducción, para individualizar el tratamiento y aumentar su eficacia.

during the treatment induction phase so that optimal concentrations of the drug can be achieved from the outset.

The objective of our study was to evaluate the capacity of VSCs measured during the induction phase to predict treatment response to this medication in patients with UC, and to determine whether patients would benefit from early proactive monitoring of their VSCs.

## Methods

This was a low-intervention descriptive multicenter prospective study carried out in three public general hospitals of over 500 beds each. The study was approved by the Drug Research Ethics Committee at the reference hospital (PI 2019/06/327), and also obtained the approval of the two other hospitals involved. All patients who agreed to participate in the study signed the relevant informed consent forms.

The study included adult patients diagnosed with moderate to severe UC, i.e., with a partial Mayo index (pMI)  $> 4^{20}$ , who were started on treatment with vedolizumab at the participating hospitals between June 2019 and June 2020 due to a loss of response, intolerance or contraindication to treatment with anti-TNFs. Patients who discontinued their treatment within the first 10 weeks because of a loss of response and those who were transferred to other hospitals were excluded from the study.

The following information was obtained before patients were included in the study: age, sex, height, total body weight, body mass index, extent of the disease, age at diagnosis, previous anti-TNF treatment, and presence of anti-TNF antibodies. The extent of UC was determined following the Montreal classification<sup>21</sup>.

The initial dose of vedolizumab was established in accordance with the dosing guidelines provided in the drug's SmPC. Later on, the prescribing physician modified the dosing regimen as a function of patients' responses to treatment and/or the evolution of VSC.

VSCs was measured at weeks 6 and 14 just before the next dose was to be administered. Samples were centrifuged at 2,000 g for 10 minutes, and the serum obtained was divided into two aliquots which were stored in a freezer at a temperature ranging from  $-80$  °C to  $-20$  °C awaiting further analysis. The samples were evaluated using a RIDASCREEN® anti-idiotype ELISA assay developed by R-Biopharm® and distributed in Spain by Menarini Diagnósticos. The lower quantification limit for this assay is 0.15 µg/mL. The disadvantage of this technique is that it is drug-sensitive, which prevents reliable detection of AVAs when VSC are above 0.15 µg/mL. Given that the technique is prone to a high rate of antibody false negatives, AVA levels were not determined.

Response to treatment was evaluated at weeks 6, 14 and 52 after the start of treatment, as well as whenever a loss of response was detected during the first year. For this purpose, a series of biochemical, clinical and endoscopic variables were recorded. Biochemical variables were serum albumin, fecal calprotectin (FC) and CRP levels, and the clinical and endoscopic variables were pMI and the Mayo endoscopic index (MEI), respectively. Patients were monitored during the first year of treatment or, in cases of inadequate response, until treatment discontinuation.

At week 6, we measured patients' VSCs and compared these with their early responses to treatment. We also analyzed the relationship of the concentrations measured at weeks 6 and 14 with the persistence of response at one year of treatment. The main variable was persistence of response at one year of treatment. The need to administer an additional dose of the drug at week 10 into the induction phase was considered to be indicative of a lack of early response when a lack of clinical response had been observed at week 6, with a pMI > 2 points, FC > 200 mg/kg and no normalization of CRP with respect to the baseline value. In addition, the need to intensify treatment because of a worsening of symptoms (pMI > 2, FC > 100 mg/kg or CRP increase with respect to baseline), or detection of endoscopic or radiographic findings indicative of active disease (MEI > 1 or at endoscopist's discretion) was considered suggestive of a loss of response within the first year.

### Statistical analysis

Continuous variables were described as medians and interquartile ranges (IQRs), or as mean and standard deviation (SD), and categorical variables were described as frequencies and percentages. Continuous variables were compared by means of Student's t test or Wilcoxon's signed rank test and categorical variables were compared using the chi-squared test or Fisher's Exact Test, as appropriate.

The mean and median VSCs of patients exhibiting an early response and of patients in whom response persisted at one year were compared with those of patients who did not exhibit an early response or a persistence thereof. Moreover, a quartile analysis was made of VSCs and their relationship with response to treatment. The VSC cut off point predicting therapeutic outcomes was established by means of an analysis of receiver operating characteristic (ROC) curves.

Lastly a sensitivity analysis was conducted to determine whether there could be variables other than VSC that could influence the patients' early

and/or sustained response to treatment. To this end, a univariate binary logistic regression analysis was carried out. When the result of the analysis for any of the variables was a  $p$  value < 0.01, a multivariate binary logistic regression analysis was performed.

All  $p$  values were based on a bilateral hypothesis, with values < 0.05 being considered statistically significant. The statistical analyses were conducted using the R 4.1 software environment and language (Comprehensive R Network, <http://cran.r-project.org>).

### Results

The study included a total of 47 patients who were initiated on treatment with vedolizumab. Two patients had to be excluded from the analysis as their treatment was withdrawn within the first 10 weeks due to the appearance of severe flare-ups caused by a lack of response to the medication. A total of 45 patients completed the one-year follow-up, of whom 22 (49%) were considered non-responsive as they presented a loss or a lack of response within the first year and required intensification of treatment. In fifteen (33%) of these patients an additional dose of vedolizumab was necessary at week 10 due to the absence of an early response. During follow-up, treatment had to be discontinued in 11 patients (24%) who presented a loss of response despite treatment intensification.

Table 1 shows the main demographic and clinical characteristics of patients with a loss or lack of response within the first year of treatment. Prior to initiation of treatment, non-responding patients presented with higher baseline CRP and FC values than responding ones [median IQR: 0.39 (0.26-2.56) mg/dL vs 0.18 (0.06-1.39) mg/dL;  $p = 0.181$ , and 390 (220-1,270) mg/kg vs 302 (42-737) mg/kg;  $p = 0.123$ , respectively], although no statistically significant differences were found. The percentage of patients who had received previous treatment with anti-TNFs was higher in the non-responsive group (55% vs 35%), although this difference was not statistically significant either ( $p = 0.301$ ).

### Relationship between vedolizumab serum concentration at week 6 and early response to treatment

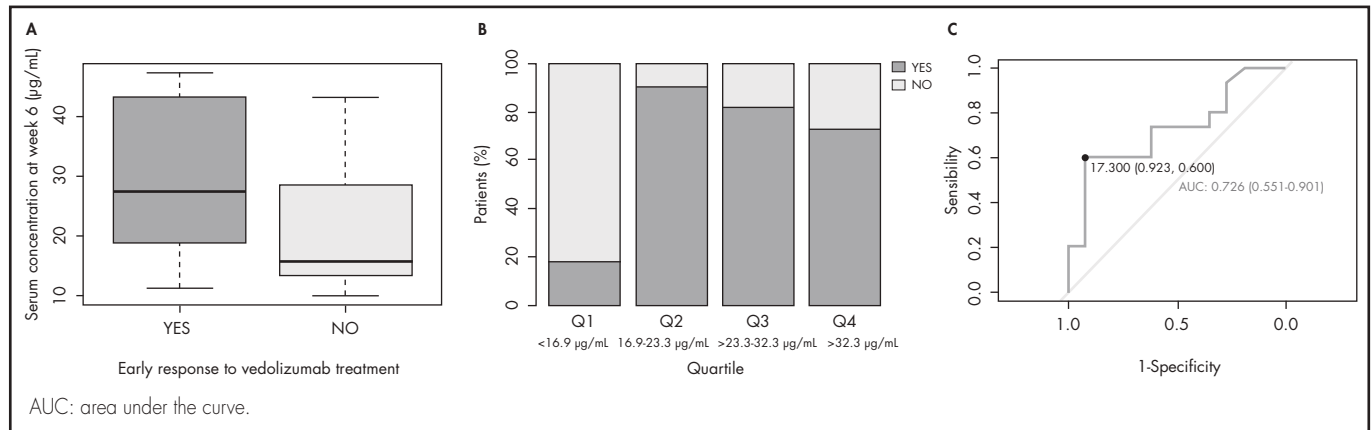
Figure 1 presents an analysis of the relationship between VSC at week 6 and early response to treatment. Figure 1A is a boxplot displaying the

**Table 1.** Main demographic and clinical characteristics at the time of inclusion into the study of responders and non-responders to treatment with vedolizumab during the first year of treatment

	Total (n = 45)	Responders (n = 23)	Non-responders (n = 22)	P value
Females [n (%)]	20 (44)	11 (48)	9 (41)	0.75
Age at initiation of vedolizumab, years [median (IQR)]	62 (48-72)	66 (48-73)	57 (42-71)	0.18
Age at diagnosis, years [median (IQR)]	50 (33-66)	55 (41-66)	48 (29-66)	0.51
Body weight, kg [mean (SD)]	72.93 (15.44)	73.02 (11.60)	72.71 (18.84)	0.94
Height, cm [mean (SD)]	168 (9)	167 (9)	168 (9)	0.70
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> [mean (SD)]	25.91 (5.43)	26.08 (3.20)	25.83 (7.07)	0.88
C-reactive protein levels at the beginning of treatment, mg/dL [median (IQR)]	0.36 (0.12-1.45)	0.18 (0.06-1.39)	0.39 (0.26-2.56)	0.18
Fecal calprotectin at the beginning of treatment, mg/kg [median (IQR)]	322 (157-812)	302 (42-737)	390 (220-1,270)	0.12
UC extension				
Proctitis [n (%)]	5 (12)	4 (17)	1 (5)	
Left-sided colitis [n (%)]	20 (44)	10 (43)	10 (45)	0.37
Extensive colitis [n (%)]	20 (44)	9 (40)	11 (50)	
Previous treatment with anti-TNFs [n (%)]	20 (44)	8 (35)	12 (55)	0.30
Positive anti-TNF antibodies [n (%)]	3 (7)	1 (4)	2 (9)	0.97

Anti-TNF: tumor necrosis factor inhibitor; IQR: inter-quartile range; SD: standard deviation; UC: ulcerative colitis.

**Figure 1.** Analysis of the relationship between vedolizumab serum concentration (VSC) at week 6 and early response to treatment. **A.** Boxplot displaying the distribution of the VSC measured at week 6. **B.** Percentage of patients showing an early response to treatment with vedolizumab in each quartile at week 6. **C.** ROC curve of the VSC at week 6 and early response to treatment with the drug.



distribution of week 6 VSCs of responsive patients and of those who did not respond early to treatment. Mean (IQR) week 6 VSCs of responsive patients were higher than those of non-responders [27.4 (19.0-40.8) µg/mL vs 15.6 (13.4-28.5) µg/mL, respectively;  $p = 0.018$ ]. On the other hand, a distribution of VSCs into quartiles (Figure 1B) showed that the percentage of patients with early responses was lower in the first quartile (18%), while it was similar for the other quartiles (91%, 82% and 73%, respectively).

A ROC curve analysis of week 6 VSCs, performed to predict which patients would display an early response to treatment, obtained a cut-off point of 17.3 µg/mL, with an area under the curve (AUC) of 0.726 (95%: 0.551-0.901;  $p = 0.023$ ) (Figure 1C), which corresponds to a sensitivity of 60% and a specificity of 92%. This would appear to indicate that VSC > 17.3 µg/mL at week 6 indicates achievement of response during the induction phase.

The sensitivity analysis (Table 2) showed that, in addition to the VSC < 17.3 µg/mL measured at week 6 (OR: 164.0; 95% CI: 11.0-12,088.4;  $p = 0.002$ ), the presence of high FC values at initiation of treatment was associated with a greater incidence of patients lacking early response, although this did not reach clinical significance (OR: 1.0; 95% CI: 1.0-1.0;  $p = 0.043$ ).

### Relationship between vedolizumab serum concentration at weeks 6 and 14 with persistence of response at one year from initiation of treatment

Table 3 shows VSC at weeks 6 and 14 in patients who responded to treatment within one year of initiation of treatment and in those who did not. Statistically significant differences were observed in week 6 mean concentrations (SD) between responsive patients and those where response was lost within the first year [30.0 (11.5) vs 22.2 (10.8);  $p = 0.030$ ]. Figure 2A is a boxplot displaying the distribution of week 6 VSC in the two groups, and figure 2B shows the distribution of VSC into quartiles, together with the likelihood of obtaining a favorable response during the first year of treatment. The rate of favorable responses was lower in the first quartile (19%) but similar in the other quartiles (62%). The ROC curve analysis (Figure 2C) yielded a cut-off point of 26.1 µg/mL with an AUC of 0.711 (95% CI: 0.549-0.872;  $p = 0.002$ ), which corresponded to a sensitivity of 65% and a specificity of 71%.

**Table 2.** Variables associated with need for early intensification at week 10 of vedolizumab treatment

Prognostic factor	Univariate analysis			Polivariate analysis		
	P value	OR	CI 95%	P value	OR	CI 95%
Sex (ref. female)	0.671	-	-	-	-	-
Age at initiation of vedolizumab	0.359	-	-	-	-	-
Age at diagnosis	0.728	-	-	-	-	-
Body weight	0.247	-	-	-	-	-
Body mass index	0.293	-	-	-	-	-
C-reactive protein levels at the beginning of treatment	0.353	-	-	-	-	-
Fecal calprotectin at the beginning of treatment	0.086	1.0	1.0-1.0	0.043	1.0	1.0-1.0
UC extension (ref. proctitis)	0.827	-	-	-	-	-
Previous treatment with anti-TNFs	0.832	-	-	-	-	-
Positive anti-TNF antibodies	0.239	-	-	-	-	-
Vedolizumab concentration at week 6 < 17.3 µg/mL	0.001	18.0	3.6-141.2	0.002	164.0	11.0-12,088.4

Anti-TNF: tumor necrosis factor inhibitor; CI 95%: 95% confidence interval; OR: odds ratio; UC: ulcerative colitis.

No statistically significant differences were found in VSCs measured at week 14 in patients who exhibited a favorable response to treatment during the first year as compared with those who presented with a loss of response and who had their treatment intensified [14.6 (7.0) vs 18.1 (7.0);  $p = 0.138$ ] (Table 3). Nor were there any statistically significant differences observed

between both groups if patients receiving additional doses at week 10 of the induction phase were excluded [14.4 (5.8) vs 17.7 (6.3);  $p = 0.292$ ]. The sensitivity analysis (Table 4) did not identify any additional variable contributing to the achievement of a sustained response within the first year of treatment.

**Table 3.** Vedolizumab serum concentrations in responders and non-responders at one year of treatment

	Total (n = 45)	Responders (n = 23)	Non-responders (n = 22)	P value
<b>Vedolizumab concentrations at week 6, µg/mL</b>				
Median (IQR)	24.8 (16.8-33.8)	29.9 (19.2-43.2)	18.2 (15.4-26.9)	0.02
Mean (SD)	26.0 (11.7)	30.0 (11.5)	22.2 (10.8)	0.03
<b>Vedolizumab concentrations at week 14, µg/mL</b>				
Median (IQR)	14.6 (10.6-19.3)	13.5 (9.9-18.0)	18.2 (13.1-20.8)	0.12
Mean (SD)	16.4 (7.1)	14.6 (7.0)	18.1 (7.0)	0.14

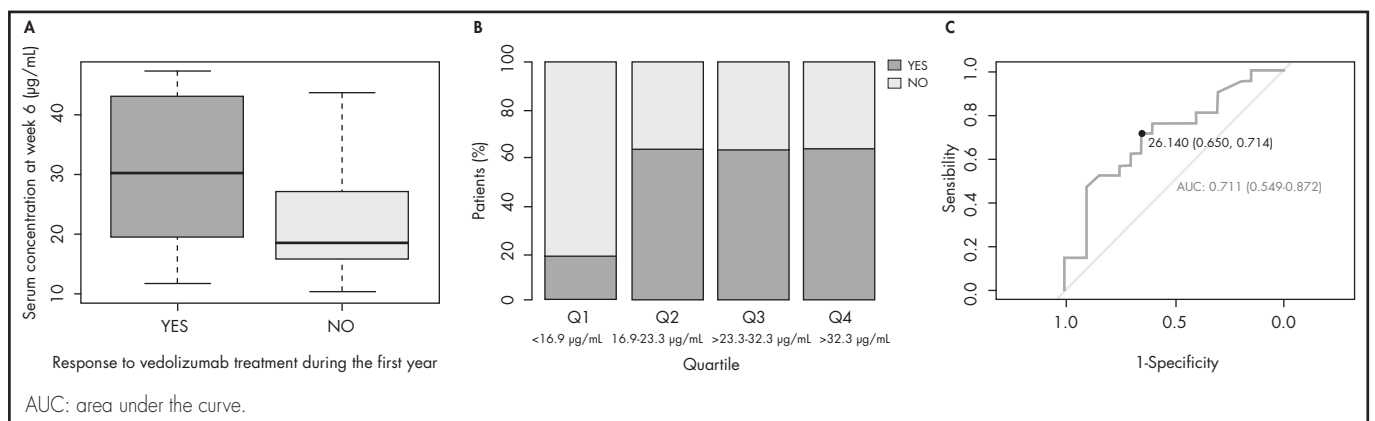
IQR: inter-quartile range; SD: standard deviation.

**Table 4.** Variables associated with loss of response and need for treatment intensification with vedolizumab during the first year of treatment

Prognostic factor	Univariate analysis		
	P value	OR	CI 95%
Sex (ref. female)	0.641	–	–
Age at initiation of vedolizumab	0.183	–	–
Age at diagnosis	0.504	–	–
Body weight	0.936	–	–
Body mass index	0.871	–	–
C-reactive protein levels at the beginning of treatment	0.213	–	–
Fecal calprotectin at the beginning of treatment	0.268	–	–
UC extension (ref. proctitis)	0.239	–	–
Previous treatment with anti-TNFs	0.185	–	–
Positive anti-TNF antibodies	0.532	–	–
Vedolizumab concentration at week 6 < 26,1 µg/mL	0.010	5.9	1.6-24.5
Vedolizumab concentration at week 14 < 14,6 µg/mL	0.143	–	–

Anti-TNF: tumor necrosis factor inhibitor; CI 95%: 95% confidence interval; OR: odds ratio; UC: ulcerative colitis.

**Figure 2.** Analysis of the relationship between vedolizumab serum concentration (VSC) at week 6 and response to treatment during the first year. **A.** Boxplot displaying the distribution of the VSC measured at week 6. **B.** Percentage of patients showing a favorable response to treatment with vedolizumab during the first year in each concentration quartile at week 6. **C.** ROC curve of the VSC at week 6 and favorable response to treatment with the drug during the first year.



AUC: area under the curve.

## Discussion

The evidence available on the usefulness of therapeutic drug monitoring of VSCs is limited. Before we can recommend implementation of this strategy in clinical practice, we need prospective studies providing information on the various practical aspects of VSC monitoring. One of the key points that remains to be determined is the moment at which VSC should be measured with a view to adjusting the dose administered. Experts have traditionally recommended reactively monitoring concentrations of biologic drugs in patients with inflammatory bowel disease and inadequate response to treatment<sup>6</sup>. However, doubts exist regarding the potential usefulness of proactive monitoring, which consists of periodically measuring VSC during quiescent periods as a condition to ensure optimal dosing and permanence of concentrations within the therapeutic range, thus preventing potential flare-ups and averting treatment failure. In this respect, some authors<sup>8-11</sup> have argued the need for early monitoring of VSCs. The present study was designed to evaluate the usefulness of measuring VSC during the induction phase of treatment with a view to predicting initial response and long-term maintenance.

A cohort of patients with UC was selected for this study, since it appears that the efficacy of vedolizumab is similar to that of anti-TNF agents. Moreover, some authors have demonstrated a closer correlation between VSC and response to treatment in patients with UC as compared with those affected with Crohn's disease<sup>5,22</sup>. The cohort was subjected to a prospective one-year follow-up. The first measurements, made at week 6 found a relationship between the concentrations determined at that time and early response to treatment. In fact, a cut-off point of 17.3 mg/mL was established for early response, defined as no need to administer an extra dose of the drug at week 10 due to a lack of response. Up to that point, no analysis had been made of the relationship between the VSC measured at week 6 and early response. However, according to a French multicenter study<sup>8</sup>, VSC <18.5 mg/mL at week 6 was correlated with the need to shorten the dosing interval to 4 weeks during the first six months of treatment.

On the other hand, our study proposal of a higher cut-off point, 26.1 mg/mL for long-term sustained response to treatment, defined as the need of treatment intensification during the first year due to a loss of response. Nevertheless, it was not possible to establish a relationship between the concentration values obtained at the second measurement, carried out at week 14, and sustained effectiveness. This was probably due to the fact that a high number of patients had received an extra dose of the drug at week 10. The cut-off point established in this study for long-term response to treatment is higher than that proposed by other authors. In a prospective study of 110 patients with inflammatory bowel disease, Guidi *et al.*<sup>10</sup> measured vedolizumab concentrations at weeks 6 and 14 and established a cut-off point at week 14 of 16.6 mg/mL, above which there was a higher chance of maintaining both clinical remission and mucosal healing within the first year. However, the authors did not obtain conclusive results for week 6. Yacoub *et al.*<sup>9</sup>, in a study of 44 patients with inflammatory bowel disease, established a cut-off point at week 6 of 18.0 mg/mL for mucosal healing during the first year.

Although the cut-off point proposed in our study (26.1 µg/mL) to predict a long-lasting response is higher than that suggested by other authors and could therefore raise doubts related to safety, previous studies have shown that patients reaching high minimum concentrations are not exposed to a higher risk of side effects<sup>23</sup>. In fact, other authors have proposed even higher cut-off values than ours. Liefverinckx *et al.*<sup>11</sup>, in a study of 103 patients with inflammatory bowel disease with a mean follow-up of 11 (3-27) months,

showed that VSC > 28 mg/mL at week 6 were predictive of a sustained response.

The limitations of the present study include its small sample size as only patients with UC were selected. Moreover, the titer of AVAs was not quantified in patients with low vedolizumab concentrations, which might have prevented them from being switched to other lines of treatment. Also, no genetic study was performed of polymorphisms related to vedolizumab that could be included in the covariant analysis. Despite all these limitations, the prospective nature of the study is an indisputable virtue. In addition, given that drug therapeutic ranges may vary as a function of specific conditions, selection of a very specific population of patients with inflammatory bowel disease (patients with UC but not with Crohn's disease) is another strength of the study. Further randomized clinical trials should be conducted with larger cohorts to confirm the clinical usefulness of reactive monitoring as compared with the absence of monitoring in the context of different inflammatory diseases.

In conclusion, the present study found a relationship between VSC measured at week 6 and early and sustained response to treatment in patients with UC. This confirms the usefulness of early monitoring during the induction phase in order to individualize drug dosing and increase the effectiveness of therapy.

## Funding

This study has been undertaken with the help of the Spanish Foundation for Hospital Pharmacy (FEFH) and the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) through grants for research and innovation in the field of hospital pharmacy, call 2018-2019.

## Acknowledgments

Our thanks to:

R. Fernández Caballero, A. Fernández Pordomingo, M. García Alvarado, M. C. Piñero Pérez and V. Prieto Vicente (Hospital Universitario de Salamanca).

N. Borrueal Sainz, F. Casellas Jordá and M. Q. Gorgas Torner (Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona).

J. Guardiola Capón (Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona).

J. S. Pérez Blanco (Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca).

## Conflict of interests

Fernando Muñoz has been a consultant to Takeda and has served at the speakers' bureau.

## Contribution to the scientific literature

Information on the usefulness of monitoring vedolizumab serum concentrations – particularly at the onset of treatment, is still limited.

The present study demonstrates that measuring vedolizumab serum concentrations at week 6 helps optimize treatment in patients with concentrations < 17.3 µg/mL and that vedolizumab levels ≥ 26.1 µg/mL predict a sustained response at one year from the start of treatment.

## Bibliography

1. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection, and mortality in IBD: a focus paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):216-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijv190
2. European Medicines Agency. Ficha técnica Entyvio (vedolizumab) [Internet] [accessed 06/29/2021]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio>
3. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2016;10(12):1437-44. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijw092
4. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, *et al.* The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079
5. Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, *et al.* A review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(11):1287-301. DOI: 10.1007/s40262-017-0546-0
6. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, *et al.*; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710. DOI: 10.1056/NEJMoa1215734

7. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, *et al.*; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-21. DOI: 10.1056/NEJMoal215739
8. Williet N, Boschetti G, Fovet M, Di Bernado T, Claudez P, Del Tedesco E, *et al.* Association between low trough levels of vedolizumab during induction therapy for inflammatory bowel diseases and need for additional doses within 6 months. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1750-7. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.023
9. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, Di-Bernado T, De Carvalho Bittencourt M, Nancey S, *et al.* Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):906-12. DOI: 10.1111/apt.14548
10. Guidi L, Pugliese D, PanicTonucci T, Bertani L, Costa F, Privitera G, *et al.* Early vedolizumab trough levels predict treatment persistence over the first year in inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(9):1189-97. DOI: 10.1177/2050640619873784
11. Liefferinckx C, Minsart C, Cremer A, Amininejad L, Tafciu V, Quertinmont E, *et al.* Early vedolizumab trough levels at induction in inflammatory bowel disease patients with treatment failure during maintenance. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(4):478-85. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001356
12. Dreesen E, Verstockt B, Bian S, De Bruyn M, Compennelle G, Tops S, *et al.* Evidence to support monitoring of vedolizumab trough concentrations in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(12):1937-46. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.040
13. Ungaro RC, Yarur A, Jossen J, Phan BL, Chefitz E, Sehgal P, *et al.* Higher trough vedolizumab concentrations during maintenance therapy are associated with corticosteroid-free remission in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13(8):963-9. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz041
14. Restellini S, Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with ustekinumab, vedolizumab and tofacitinib in inflammatory bowel disease. *J Clin Med.* 2021;10(6):1242. DOI: 10.3390/jcm1006124
15. Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, Fasanmade AA, Wyant T, Parikh A, *et al.* Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(2):188-202. DOI: 10.1111/apt.13243
16. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Castele N, Kozuch PL, *et al.* Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1655-68.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.037
17. Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(8):837-48. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1630273
18. Pouillon L, Vermeire S, Bossuyt P. Vedolizumab trough level monitoring in inflammatory bowel disease: a state-of-the-art overview. *BMC Med.* 2019;17(1):89. DOI: 10.1186/s12916-019-1323-8
19. Ungar B, Malickova K, Hanžel J, Abu-Arisha M, Paul S, Rocha C, *et al.* Dose-optimization for loss-of-response to vedolizumab- pharmacokinetics and immune mechanisms. *J Crohns Colitis.* 2021;A10:ijab067. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijab067
20. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1660-6. DOI: 10.1002/ibd.20520
21. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649-70. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijx008
22. Singh S, Dulai PS, Van de Castele N, Battat R, Fumery M, Boland BS, *et al.* Systematic review with meta-analysis: association between vedolizumab trough concentration and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(8):848-57. DOI: 10.1111/apt.15484
23. Sengupta NK, Azizov A, Halder S, Xenodemetropoulos T, Armstrong D, Tse F, *et al.* Higher vedolizumab serum levels do not increase the risk of adverse events in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(7):800-5. DOI: 10.1080/00365521.2020.1780470



## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

## Farmacoterapia personalizada en oncología: Aplicación de criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos

### Personalized pharmacotherapy in oncology: Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic criteria

Begoña Porta-Oltra<sup>1</sup>, Matilde Merino-Sanjuán<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España. <sup>2</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología, Universidad de Valencia, Valencia, España. <sup>3</sup>Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico, Universidad de Valencia, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España.

## Autor para correspondencia

Begoña Porta Oltra  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Doctor Peset  
Avda. Gaspar Aguilar, 90  
46017 Valencia, España.

Correo electrónico:  
porta\_beg@gva.es

Recibido el 22 de junio de 2021;  
aceptado el 22 de septiembre de 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11777

## Cómo citar este trabajo

Porta-Oltra B, Merino-Sanjuán M. Farmacoterapia personalizada en oncología: Aplicación de criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S45-55

## Resumen

**Objetivo:** La indicación de una farmacoterapia personalizada en oncología se sustenta en la selección del tratamiento óptimo (fármacos, dosis, vías y métodos de administración y duración) y en el método de ajuste de la dosis para alcanzar la máxima eficacia antineoplásica, expresada en términos de remisión de la enfermedad o de tiempo libre de recaída, con una toxicidad aceptable para el paciente. El objetivo de este trabajo es explorar la contribución, en la personalización terapéutica en oncología clínica asistencial, de la monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas y la aplicación de la información farmacocinética y farmacodinámica disponible para algunos fármacos ampliamente utilizados.

**Método:** Se ha realizado una revisión bibliográfica no sistemática completa de los criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antineoplásicos, así como de los resultados derivados de su utilización en la práctica clínica asistencial. En la búsqueda de artículos de alta calidad sobre los temas planteados se han incluido fuentes bibliográficas primarias y secundarias. La utilidad de la monitorización terapéutica se ha centrado en fármacos citotóxicos parenterales, antineoplásicos orales, anticuerpos monoclonales y otras terapias biológicas utilizadas en la práctica clínica asistencial.

**Resultados:** La personalización terapéutica de fármacos antineoplásicos basada en la monitorización terapéutica de las concentraciones

## Abstract

**Objective:** Indication of personalized pharmacotherapy in oncologic patients is based on the selection of the optimal treatment (drugs, dosing, routes and methods of administration and duration) and on the most appropriate dosing method to achieve maximum antineoplastic efficacy, expressed in terms of remission or relapse-free time and acceptable toxicity for the patients. The aim of this study was to explore the contribution of therapeutic monitoring of plasma concentrations and of the application of the pharmacokinetic and pharmacodynamic information available for some widely used drugs to therapeutic personalization to the care of oncologic patients.

**Method:** A complete non-systematic literature review was carried out of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antineoplastic agents, as well as of the results of their use in clinical practice. The search for high quality articles included primary and secondary bibliographic sources. The benefits of therapeutic monitoring were evaluated for parenteral cytotoxic drugs, oral antineoplastic drugs, monoclonal antibodies and other biological therapies used in clinical practice.

**Results:** Therapeutic personalization of antineoplastic drugs based on therapeutic monitoring of plasma concentrations together with the infor-

## PALABRAS CLAVE

Fármacos antineoplásicos; Farmacocinética; Farmacodinamia; Monitorización terapéutica de fármacos.

## KEYWORDS

Antineoplastic drugs; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Therapeutic drug monitoring.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

plasmáticas, y la información que proporcionan los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos, permite reducir la toxicidad y aumentar la efectividad asociada al tratamiento. Cuando se instaura un tratamiento personalizado con metotrexato a altas dosis en pacientes con osteosarcoma se alcanza la concentración máxima objetivo en un 70% de los ciclos (49% en dosis fijas), y con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal la tasa de respuesta es del 33,7% (18,3% en dosis fijas). Con asparaginasa, busulfán, antineoplásicos orales y anticuerpos monoclonales se obtienen tasas de beneficios similares.

**Conclusiones:** Debido al bajo intervalo terapéutico de los medicamentos antineoplásicos y a su alta variabilidad en la respuesta clínica, tanto en términos de efectividad como de seguridad, la monitorización de sus concentraciones plasmáticas, y la aplicación de los principios y de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos, constituyen herramientas factibles y prometedoras en la personalización de los tratamientos en oncología.

## Introducción

La disponibilidad de fármacos para el tratamiento del cáncer es amplia y la dosificación de la mayoría de ellos se realiza utilizando el enfoque basado en la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) o en el peso del paciente ( $\text{mg}/\text{kg}$ ). Sin embargo, esta aproximación proporciona una elevada variabilidad interindividual en los resultados clínicos que se explica, en gran parte, por la elevada variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas ( $C_p$ ) que se alcanzan. Es frecuente disponer de coeficientes de variación superiores al 50% en el aclaramiento plasmático de los fármacos antineoplásicos, expresado por unidad de superficie corporal ( $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ ) o en las unidades habituales ( $\text{l}/\text{h}$ ), lo que indica que este parámetro farmacocinético está poco correlacionado con la superficie corporal. En ocasiones, las diferencias observadas en las  $C_p$  pueden ser consecuencia de diferencias genéticas o de alteraciones del estado funcional de los pacientes con cáncer que condicionan la absorción y/o disposición de los fármacos<sup>1,2</sup>. Por ello, personalizar la pauta de administración de los fármacos antineoplásicos teniendo en cuenta las características del paciente, de la enfermedad y la información farmacocinética que proporciona la

mation provided by pharmacokinetic-pharmacodynamic models makes it possible to reduce toxicity and increase the effectiveness of treatment. When personalized treatment is established with high-dose methotrexate in patients with osteosarcoma, target maximum concentrations are reached in 70% of the cycles (49% when fixed doses are used). When 5-fluorouracil is used in patients with colorectal cancer, the response rate is 33.7% (18.3% with fixed doses). Similar benefit rates are obtained with asparaginase, busulfan, oral antineoplastics and monoclonal antibodies.

**Conclusions:** Due to the narrow therapeutic range of antineoplastic drugs and the highly variable clinical response they elicit, both in terms of effectiveness and safety, the monitoring of their plasma concentrations and the application of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles and models constitute feasible and promising tools in the personalization of oncologic treatment.

determinación de las  $C_p$  del fármaco se posiciona como una alternativa examinada a reducir la variabilidad en la respuesta.

La *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* define la monitorización terapéutica de fármacos (*therapeutic drug monitoring* [TDM]) como “una especialidad clínica multidisciplinar orientada a mejorar el cuidado del paciente mediante el ajuste personalizado de las dosis de los fármacos para los cuales la experiencia clínica, o los ensayos clínicos, han demostrado que mejora el resultado, bien en la población general, o bien en subpoblaciones específicas. Esta personalización de dosis puede estar basada en información *a priori* de tipo farmacogenético, demográfico o clínico y/o información *a posteriori* obtenida a partir de las concentraciones sanguíneas o plasmáticas y/o biomarcadores”. La incorporación de este concepto en el contexto de los fármacos antineoplásicos es indiscutible y está orientada a personalizar la dosis o el régimen de administración y conseguir, para cada paciente, el máximo beneficio terapéutico<sup>3</sup>. No obstante, su implantación en clínica está limitada por varias causas<sup>4,5</sup> (Tabla 1). Asimismo, para que la monitorización farmacocinética de antineoplásicos sea útil el fármaco debe cumplir varios criterios, algunos de los cuales se enumeran en la tabla 2.

**Tabla 1.** Causas que limitan la implantación de la monitorización farmacocinética de fármacos antineoplásicos en la práctica clínica asistencial

1. Disponibilidad limitada de técnicas analíticas sencillas, rápidas y económicas para fármacos y/o metabolitos.
2. Retrasos entre la obtención de la muestra biológica y la cuantificación del fármaco y/o metabolito.
3. Falta de conocimiento sobre los valores diana ( $C_p$ , AUC, etc.) del fármaco, como agente único y en esquemas de quimioterapia combinados, que permitan la predicción de respuesta (efectividad y toxicidad).
4. Escasez de ensayos clínicos que validen la importancia clínica de introducir covariables o factores predictivos de variabilidad farmacocinética interindividual e intraindividual.
5. Necesidad de disponer de un elevado número de muestras biológicas para estimar con exactitud el valor de AUC.

AUC: área bajo la curva concentración plasmática-tiempo;  $C_p$ : concentración de fármaco (o metabolito en sangre o en plasma).

**Tabla 2.** Criterios que deben reunir los fármacos antineoplásicos para realizar la individualización posológica a partir de la monitorización farmacocinética

1. Elevada variabilidad interindividual de los procesos cinéticos y/o dinámicos.
2. Variabilidad interocasión (o intraindividual) de los procesos cinéticos moderada.
3. Estrecho intervalo terapéutico.
4. Evidencia de que la relación entre la exposición al fármaco y su efecto terapéutico es superior a la existente entre la dosis y la respuesta.
5. Dificultad para monitorizar la respuesta clínica, para distinguir entre la respuesta clínica y los efectos adversos, o respuesta clínica diferida en el tiempo.
6. Disponibilidad de técnicas analíticas exactas y precisas para la determinación de los fármacos y/o metabolitos.
7. Existencia de métodos de individualización posológica validados sobre la base del incremento de la efectividad del tratamiento, reducción de la morbimortalidad asociada y reducción del coste por proceso.



Los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer tienen en general un estrecho intervalo terapéutico y la variabilidad interindividual de las Cp del fármaco observadas en los pacientes es elevada, lo que puede generar una respuesta terapéutica subóptima o una mayor toxicidad<sup>6</sup>. Estas características en el paciente con cáncer se magnifican, ya que es habitual administrar los antineoplásicos como profármacos o en esquemas de quimioterapia combinada, por lo que el establecimiento de un intervalo terapéutico para un fármaco individual es un objetivo complejo, ya que está relacionado con la composición global del esquema antineoplásico. En síntesis, el intervalo terapéutico para un fármaco administrado como agente único puede no ser el mismo que cuando éste se administra con una combinación de fármacos antineoplásicos.

La contribución a la individualización posológica en oncología proporcionada por los conocimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos parece evidente y justificaría la necesidad de desarrollar modelos integrados, idealmente farmacocinéticos, farmacogenéticos y farmacodinámicos<sup>7</sup>. Estos estudios deben permitir identificar subpoblaciones específicas de pacientes que presenten distinta respuesta clínica consecuencia de una distinta exposición al antineoplásico como resultado de factores individuales (genotipo, insuficiencia renal o hepática, estadio de la enfermedad, tratamientos asociados, etc.), o de la presencia de resistencias al antineoplásico, así como cuantificar la influencia de estas covariables o predictores sobre la variabilidad en la respuesta clínica de la población diana<sup>8</sup>.

La indicación de una farmacoterapia personalizada en oncología se sustenta en la selección del tratamiento óptimo (fármacos, dosis, vías y métodos de administración y duración) y en el método de ajuste de la dosis para alcanzar la máxima eficacia antineoplásica, expresada en términos de remisión de la enfermedad o de tiempo libre de recaída, con una toxicidad aceptable para el paciente. Hasta el momento, y en comparación con otros grupos de fármacos, la monitorización farmacocinética de antineoplásicos ha sido limitada. Sin embargo, cada vez son más los estudios que han demostrado la factibilidad de la implantación de la monitorización farmacocinética para optimizar el tratamiento de varios antineoplásicos, entre ellos 5-fluorouracilo, abiraterona, everolimus, imatinib, metotrexato, pazopanib, sunitinib y tamoxifeno<sup>9</sup>. En este contexto, el objetivo de este trabajo es explorar la contribución, en la personalización terapéutica en oncología clínica asistencial, basada en la monitorización terapéutica de las Cp y la aplicación de la información farmacocinética y farmacodinámica disponible para algunos fármacos ampliamente utilizados.

## Métodos

Para explorar la situación actual de la utilidad de la personalización terapéutica en oncología, basada en la monitorización terapéutica de las Cp, se ha realizado una revisión bibliográfica no sistemática completa de los criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antineoplásicos, así como de la evidencia de su utilización en la práctica clínica asistencial. La búsqueda de artículos de alta calidad en PubMed se ha realizado sin limitación del año de publicación y hasta julio de 2020, sobre los temas planteados, incluyendo fuentes bibliográficas primarias y secundarias (revisiones) y utilizando los términos "antineoplastic agents", "pharmacokinetics", "pharmacodynamics", "therapeutic drug monitoring" junto a los respectivos fármacos o grupos de fármacos.

## Resultados

En los siguientes apartados se exponen las bases farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD) que sustentan el desarrollo de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), así como la evidencia actual de la utilidad de la aplicación de la monitorización farmacocinética de antineoplásicos en la práctica clínica asistencial.

## Modelos farmacocinéticos

El análisis farmacocinético de las curvas de Cp-tiempo (t) se desarrolla a partir de: (1) Análisis no compartimental, en el que los parámetros farmacocinéticos AUC, Cp mínima (C<sub>min</sub>) o máxima (C<sub>máx</sub>), o tiempo en el que se alcanza la Cp máxima (t<sub>max</sub>), se obtienen a partir de los datos experimentales obtenidos en cada individuo, y (2) análisis compartimental en el que a partir de pares de valores experimentales Cp-tiempo se estiman

los parámetros farmacocinéticos que mejor describen el modelo farmacocinético seleccionado (mono o bicompartimental).

El análisis no compartimental permite obtener una buena aproximación sobre la exposición del organismo al fármaco cuando se dispone de un número de datos elevado pero la predicción de los perfiles de Cp-t que se obtendrían utilizando otros regímenes de dosificación es limitada. En contraste, el análisis compartimental permite conocer los parámetros farmacocinéticos (constante de velocidad de absorción [ka], biodisponibilidad [F], volumen de distribución aparente [Vd], aclaramiento total [Cl], etc.) individuales y poblacionales, cuyos valores podrán relacionarse con la situación fisiopatológica del paciente, y a partir de ellos es posible predecir las curvas de Cp-t en diferentes escenarios de dosificación.

Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa, la totalidad de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica y en consecuencia la biodisponibilidad es rápida y completa. Sin embargo, el proceso de absorción de los fármacos antineoplásicos administrados por vía oral es complejo y está expuesto a múltiples factores (efecto de primer paso intestinal y/o hepático, administración simultánea con los alimentos, dosis, interacciones entre fármacos administrados de forma concomitante y el estado nutricional del paciente) que pueden comprometer su biodisponibilidad y explican la mayor variabilidad en los parámetros farmacocinéticos<sup>10</sup>.

El Vd es el parámetro farmacocinético que informa sobre la distribución del fármaco en el organismo, cuyo valor se modifica por distintos factores (estado hídrico del paciente, proteínas plasmáticas y grasa corporal). El fármaco en la circulación sanguínea puede unirse a diferentes componentes de la sangre, entre ellos las proteínas plasmáticas, tales como la albúmina y la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, y alcanzará los diferentes órganos y tejidos utilizando varios procesos de transporte. El equilibrio que se establece entre la fracción de fármaco libre en plasma y la fracción unida a las proteínas plasmáticas es determinante en el proceso de disposición del fármaco. En ocasiones, las diferencias en los niveles de proteínas plasmáticas pueden explicar la variabilidad farmacocinética observada en este parámetro. Por ejemplo, en estado de desnutrición y en alteraciones hepáticas disminuyen los niveles de albúmina plasmática, lo que conlleva un incremento de la fracción de fármaco libre. Contrariamente, en los procesos inflamatorios agudos la fracción de fármaco libre puede disminuir porque aumentan los niveles plasmáticos de  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida y otros componentes<sup>11</sup>.

La obesidad es una situación fisiológica que explica la variabilidad interindividual en la disposición de los fármacos antineoplásicos, ya que es difícil establecer para cada fármaco cuál es el peso más apropiado para calcular la superficie corporal y seleccionar la dosis. Esta situación puede desencadenar un aumento en la toxicidad o una disminución de la eficacia. Por ejemplo, la semivida de eliminación de ifosfamida se prolonga en pacientes obesos con carcinoma bronquial, hecho que puede reflejar una distribución de ifosfamida a tejido graso<sup>12</sup>. No obstante, no está demostrado que limitar empíricamente la posología de los antineoplásicos en pacientes obesos (dosificación a partir del peso ideal o magro en lugar de total) para prevenir la toxicidad, tenga efectos beneficiosos e, incluso, puede tener efectos negativos en la supervivencia de este grupo de población<sup>13</sup>.

El hígado es el principal órgano responsable de la biotransformación metabólica y, como consecuencia, las enfermedades que afectan a su capacidad metabólica y sintética pueden explicar parte de la variabilidad farmacocinética en los parámetros de disposición del fármaco. Los polimorfismos genéticos de las enzimas que intervienen en las reacciones en fase I (citocromo P [CYP] 450), en fase II (glucuronosiltransferasas [UGT]) y en los procesos de captación hepática (proteínas polipeptídicas transportadoras de los aniones orgánicos [OATP]) explican un elevado porcentaje de esta variabilidad.

La excreción de los fármacos antineoplásicos se realiza mayoritariamente por vía biliar y por vía renal. La excreción biliar de fármacos antineoplásicos anfílicos y liposolubles se realiza a través de los transportadores ABCB1 y ABCG2 pertenecientes a la familia *ATP-binding cassette* (ABC)<sup>14</sup>, cuyos polimorfismos específicos influyen en la disposición y en la respuesta tumoral de fármacos antineoplásicos<sup>15</sup>. La excreción renal es, junto con la biotransformación hepática, la vía de eliminación principal de los fármacos antineoplásicos. Dos ejemplos de variabilidad farmacocinética en fármacos que se eliminan principalmente vía renal, que se describen con detalle más adelante, son carboplatino y metotrexato.

## Modelos farmacodinámicos

Los modelos PD son ecuaciones que establecen la relación entre la concentración del fármaco en la biofase y la respuesta (terapéutica o tóxica). El objetivo es proporcionar información para explicar y predecir la evolución temporal de la respuesta farmacológica (inicio, intensidad y duración del efecto) tras la administración de un fármaco y optimizar su beneficio terapéutico de forma personalizada.

En oncología, la efectividad de un tratamiento se evalúa a partir de variables de resultado clínico final y de resultado clínico intermedio. Entre las variables de resultado clínico intermedio se manejan medidas que informan del tamaño del tumor (criterios RECIST en tumores sólidos<sup>6</sup>), biomarcadores y medidas que permiten cuantificar la respuesta clínica diferida en el tiempo (tiempo libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, etc.). En relación con la toxicidad de los fármacos antineoplásicos, los criterios denominados *Common Toxicity Criteria* (CTC) del National Cancer Institute<sup>17</sup> para el tratamiento del cáncer, son actualmente considerados una guía de referencia. De todos los parámetros farmacocinéticos, el AUC es el que se correlaciona con mayor frecuencia con la eficacia y/o toxicidad de los antineoplásicos. Sin embargo, la mayoría de las correlaciones establecidas para los parámetros farmacocinéticos no son superiores al 70% de la respuesta evaluada y hacen referencia fundamentalmente a la toxicidad.

Los modelos PD se construyen atendiendo a las características matemáticas de la variable que se utiliza para cuantificar la respuesta (continua o discreta). Cuando la variable (efectividad o toxicidad) es continua, los modelos PD más comunes son el lineal, el semilogarítmico, de efecto máximo y el sigmoide. Entre los modelos PD de respuesta continua destacan los modelos obtenidos con distintos biomarcadores, los de tamaño del tumor<sup>18</sup> o el de neutropenia<sup>19</sup>. Un biomarcador permite llevar a cabo la monitorización personalizada de la enfermedad, seleccionar el tratamiento de forma personalizada y/o diseñar las estrategias de seguimiento óptimas para cada paciente, cuando informa de un efecto concreto y su evolución está muy relacionada con el resultado clínico final<sup>20</sup>. La selección de biomarcadores predictivos se fundamenta en explorar variables biológicas que permitan identificar *a priori* a los pacientes que van a tener una buena respuesta a un tratamiento determinado y en conocer cuáles tendrán un riesgo elevado de recaída de enfermedad. El biomarcador de referencia de los resultados clínicos en oncología lo constituye el tamaño de tumor, ya que este conforma la base de algunos puntos clínicos de resultado final tales como progresión de la enfermedad, supervivencia global o tiempo libre de enfermedad, entre otros.

En el caso de variables binarias, los modelos PD habituales son el modelo de regresión logística, utilizado cuando no tiene importancia el tiempo en el que se manifiesta la variable, y el modelo de regresión de Cox en caso contrario. Cuando la variable toma un número de valores limitado y superior a dos (criterios CTCAE o RECIST) se recurre a otros modelos más complejos, sobre todo cuando las medidas de la variable se realizan en repetidas ocasiones a lo largo del periodo de tiempo en el que el paciente recibe tratamiento. Si el resultado de dos valoraciones consecutivas puede estar correlacionado, se recurre para su estudio a los modelos de Markov, en los que se considera que el resultado obtenido en un tiempo concreto está condicionado por el resultado observado en la determinación de la variable en un tiempo anterior. Estos modelos están muy aceptados en oncología para explicar la evolución de la enfermedad, ya que pueden utilizarse para modelizar los cambios en el paciente de un estadio de enfermedad a otro, siendo esta transición dependiente de forma exclusiva de la última determinación de la variable<sup>21,24</sup>.

Otros modelos que utilizan variables de resultado clínico final (supervivencia global) se realizan a partir de las curvas de Kaplan-Meier y de los modelos *time to event*<sup>25</sup>. En la actualidad estos últimos son los de elección, ya que permiten identificar una función de riesgo subyacente, obtener la relación de riesgo entre dos grupos, realizar simulaciones en diferentes escenarios que ayudan a personalizar la pauta de administración de los fármacos, así como incluir covariables que pueden o no cambiar con el tiempo. Aunque los modelos *time to event* se denominan con frecuencia modelos de supervivencia, también pueden utilizarse para su construcción otras variables como el tiempo libre de enfermedad, el tiempo libre de progresión y el tiempo en el que se manifiesta un efecto adverso.

Cuando se enlaza la información farmacocinética y farmacodinámica obtenida para el fármaco se obtienen los modelos PK/PD. Atendiendo a las características del equilibrio que se establece entre la concentración de fármaco en sangre o en plasma (u otro compartimento farmacocinético) y la concentración de fármaco en biofase se obtienen los modelos de efecto directo, cuando el equilibrio es rápido, y los modelos de efecto indirecto, cuando el equilibrio está diferido en el tiempo<sup>26</sup>.

## Evidencia actual de la utilización de la monitorización terapéutica de antineoplásicos en la práctica clínica asistencial

### Metotrexato

El paradigma de la implantación de la monitorización farmacocinética de antineoplásicos lo representa el metotrexato en pacientes con osteosarcoma que debido a su elevada variabilidad interocasión (intraindividual) se realiza en cada ciclo de administración. Para este fármaco se dispone de técnica analítica con fiabilidad demostrada y de un modelo PK/PD, establecido a partir de un modelo farmacocinético bicompartimental, que permite el ajuste personalizado de dosis. El objetivo de la monitorización de las Cp de metotrexato es garantizar la efectividad del tratamiento con la obtención de una Cmax de 1.000 µmol/l al finalizar la perfusión (8ª hora) y también la seguridad al prevenir el desarrollo de toxicidad evitando Cp superiores a 0,08 µmol/l durante más de 96 horas<sup>27</sup>. Durante la monitorización farmacocinética es imprescindible garantizar una correcta hidratación (3 l/m<sup>2</sup> y diuresis de 300 ml/h) y alcalinización de la orina (pH ≥ 8), a fin de promover la adecuada eliminación y prevenir el riesgo de precipitación y el daño renal asociado. El rescate con folínico es siempre obligado después de 12 horas de finalizar el metotrexato y se mantiene durante al menos 60 horas o hasta que las Cp sean inferiores a 0,05 µmol/l. Asimismo, cuando la semivida aparente a las 12 horas postperfusión es superior a 3 horas, se considera que el paciente tiene un alto riesgo de sufrir toxicidad y para evitarlo se inicia el rescate con colestipol. Por último, el régimen posológico para el siguiente ciclo se establece de acuerdo con las Cp obtenidas durante la fase de eliminación (24, 48 y 72 horas postperfusión). La utilización de este método contribuye a que los pacientes con osteosarcoma tratados con metotrexato a altas dosis alcancen la Cmax objetivo en un 70% de los ciclos frente a un 49% cuando se administran dosis fijas<sup>28</sup>.

En el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se ha establecido una correlación entre la exposición a metotrexato y la efectividad clínica. Evans *et al.* mostraron una relación entre el riesgo de recaída y el aclaramiento de metotrexato en 108 niños con LLA. Ajustar la dosis de metotrexato según el aclaramiento individual del fármaco durante la perfusión de 24 horas mejora significativamente el resultado clínico en esta subpoblación de pacientes<sup>29</sup>.

Sin embargo, en la práctica asistencial la monitorización de metotrexato en dosis altas (> 500 mg/m<sup>2</sup>) se aplica principalmente en la prevención de toxicidad más que en el ajuste de dosis y optimización de la efectividad. Actualmente, la eliminación retardada de metotrexato se define cuando la Cp está por encima de 10 µmol/l en 24 horas, 1 µmol/l a las 48 horas o 0,1 µmol/l a las 72 horas<sup>30</sup>.

Una aproximación reciente apunta al genotipado del anión orgánico transportador de polipéptidos 1B1 (OATP1B1), ya que este transportador permite la captación del metotrexato desde la sangre circulante por los hepatocitos, y sus variantes genéticas se asocian con variabilidad en el aclaramiento del fármaco. En particular, la variante rs4149056 está relacionada con una disminución de la actividad del transporte hepático y ha demostrado ser la causa de un incremento moderado (13-26%) del aclaramiento plasmático del fármaco<sup>31,32</sup>.

### 5-fluorouracilo

La heterogeneidad en los polimorfismos identificados en el metabolismo de 5-fluorouracilo (5-FU), especialmente los relacionados con la dihidropiridina deshidrogenasa (DPD), y su inherente variabilidad intra e interpaciente en pacientes que reciben 5-FU en perfusión intravenosa continua, justifican la monitorización farmacocinética de 5-FU. Los nomogramas, basados en el establecimiento previo de una relación entre la Cp obtenida en un deter-

minado momento, o el AUC, y la respuesta clínica han sido utilizados en la individualización posológica de 5-FU. Así, tras determinar el AUC a las 48 horas de iniciada la perfusión intravenosa, se calcula la dosis adecuada para el paciente con el objeto de garantizar una mayor efectividad y seguridad como tratamiento adyuvante, neoadyuvante y en enfermedad avanzada de los pacientes diagnosticados de carcinoma colorrectal y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello<sup>33</sup>. El AUC ha mostrado buena correlación con la toxicidad grado 3-4, la respuesta tumoral y la supervivencia, y diversos estudios sugieren mejores resultados en pacientes cuando se alcanza un valor comprendido entre 20-24 mg·h/l<sup>34</sup> (ampliado a 20-30 mg·h/l en perfusiones continuas de 46 horas<sup>35</sup>). Utilizando los criterios de dosificación convencional para el 5-FU, basados en la superficie corporal, el 20-30% de los pacientes alcanzarían el objetivo terapéutico para el AUC, y aproximadamente un 60% de los pacientes tendrían una exposición inferior<sup>33</sup>. La monitorización farmacocinética de 5-FU en la práctica clínica asistencial se ha incrementado debido a la incorporación de la técnica automatizada de inmunoensayo para la determinación de 5-FU en plasma, y ha contribuido a reducir la variabilidad en su exposición y en las tasas de toxicidad (principalmente diarrea y síndrome mano-pie), aunque los resultados en términos de eficacia son más limitados, con un aumento en la tasa de respuesta (33,7% frente a 18,3%)<sup>34</sup>, pero con escasos resultados de mejoría de la supervivencia procedentes de ensayo clínicos aleatorizados<sup>36</sup>.

En este fármaco, la información proporcionada por el análisis genético para la personalización de dosis de fluoropirimidinas (5-FU y capecitabina) resulta complementaria a la monitorización de la exposición a 5-FU. Se han identificado polimorfismos en el gen DPYD, que sintetiza la DPD implicada en su metabolismo e inactivación, que dan lugar a una deficiencia completa (0,1% de la población) o parcial (3-8% de la población) de esta enzima. Diferentes grupos de expertos (ESMO, CPIC y DPWG)<sup>37-39</sup> recomiendan la determinación previa al tratamiento con fluoropirimidinas de 4 variantes del gen DPYD que han demostrado una especial repercusión a nivel funcional y clínico: DPYD\*2A (deficiencia total) c.2846A>T (deficiencia parcial), c. 1679T>G (deficiencia total) y c.1236G>A (deficiencia parcial). En base a la presencia de estos polimorfismos realizan recomendaciones para la personalización de dosis antes del inicio del tratamiento y de este modo reducir el riesgo potencial de mielosupresión, toxicidad gastrointestinal (diarrea y/o mucositis) y neurotoxicidad principalmente. Los pacientes heterocigóticos para alguna de estas cuatro variantes alélicas (8% de la población) presentaron mayor toxicidad de grado  $\geq 3$  respecto a los pacientes nativos (39% frente a 23%;  $p = 0,0013$ ), y la personalización de dosis guiada por el genotipo DPYD redujo el riesgo relativo de presentar esta toxicidad<sup>40</sup>. No obstante, se estima que sólo alrededor del 50% de casos con actividad deficiente de la enzima DPD pueden ser identificados por estas cuatro variantes.

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido una nota de seguridad que recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas, la monitorización farmacocinética de 5-FU en los pacientes con deficiencia parcial, y contraindica su uso en pacientes con deficiencia completa<sup>41</sup>.

### Antineoplásicos orales

Los antineoplásicos orales (AO) presentan una elevada variabilidad interindividual en sus parámetros farmacocinéticos, que incluyen también las fases de liberación y absorción altamente influenciadas por diversos factores fisiopatológicos y/o externos, y son utilizados en la mayoría de los pacientes a dosis fijas. Así, la variabilidad interindividual en la exposición cuando se administran dosis estándar de inhibidores de la tirosina cinasa se sitúa entre el 19% y el 100%. Ejemplos de fuentes de variabilidad farmacocinética son el efecto de primer paso, la presencia de interacciones a nivel de metabolismo (especialmente vía citocromo P450) y con alimentos, la existencia de polimorfismos en transportadores, la insuficiencia renal o hepática y los potenciales problemas de no adherencia al tratamiento especialmente importantes en los tratamientos de larga duración. Como consecuencia, cuando se utilizan dosis estándar, los pacientes tienen una alta probabilidad de alcanzar una exposición inferior (> 30%) o superior (> 15%) al objetivo terapéutico<sup>42</sup>.

Para la mayoría de los AO se han demostrado relaciones significativas entre la exposición y respuesta y/o entre la exposición y toxicidad<sup>43</sup>. Sin embargo, a pesar del cumplimiento de las premisas requeridas para la monitorización terapéutica asistencial<sup>44</sup>, su utilidad en la personalización de la dosis, o en la aplicación de intervenciones alternativas, para asegurar concentraciones terapéuticas e incrementar las tasas de éxito, no se ha evidenciado en estudios aleatorizados prospectivos. No obstante, para algunos AO se considera una recomendación relevante, por cuanto se ha establecido un beneficio clínico significativo a partir de estudios retrospectivos, un intervalo terapéutico, así como la factibilidad de la implantación de la monitorización farmacocinética en la práctica clínica (Tabla 3). Actualmente, se está llevando a cabo un estudio prospectivo con 23 AO en una población de más de 600 pacientes (con controles históricos) con el objetivo de determinar la factibilidad, efectividad (proporción de pacientes por debajo del intervalo terapéutico, tasa de respuesta objetiva según RECIST 1.1, supervivencia libre de progresión) y seguridad de la personalización de dosis basada en la monitorización terapéutica<sup>45</sup>. Asimismo, se hace patente la falta de estándares o circuitos óptimos para implementar la monitorización farmacocinética como parte de la personalización terapéutica de los AO en oncología clínica asistencial<sup>46,47</sup>.

### Anticuerpos monoclonales y otras terapias biológicas dirigidas

Los anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra antígenos celulares tienen una farmacocinética compleja caracterizada por la presencia de múltiples vías de eliminación (proteólisis, internalización en células efectoras y autoanticuerpos), con semividas de eliminación tanto dosis como tiempo dependiente. De manera que a dosis altas el aclaramiento del mAb puede ser menor, por saturación de los receptores antigénicos, que cuando se administran dosis más bajas. Por otro lado, cuando la concentración del antígeno es alta, la semivida disminuye porque el mAb se une a su epítipo y se elimina más rápidamente del organismo; a medida que se agota el antígeno, el aclaramiento plasmático se reduce y la semivida plasmática de eliminación aumenta. En consecuencia, el aclaramiento del mAb es el parámetro cinético que parece tener un papel principal en las concentraciones séricas al final del intervalo de dosificación; su elevada variabilidad interindividual (entre 29-97%) parece determinar el riesgo de situar al paciente fuera de la ventana terapéutica propuesta<sup>42</sup>. En general, se ha evidenciado una alta variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos con una exposición al mAb que depende de diversos factores biométricos (género, peso o superficie corporal) y fisiopatológicos (filtrado glomerular, *performance status*, carga tumoral, histología, infiltración en la médula ósea, etc.). Así, sólo el 32% de la variabilidad interindividual en la tasa de eliminación del rituximab se ha asociado a la cantidad de antígeno CD20 circulante, lo cual demuestra la presencia de otras covariables que influyen en su eliminación<sup>43</sup>. Por otro lado, la complejidad es mayor para los conjugados mAb-fármaco citotóxico o los mAb biespecíficos de células T (BiTE) o multispecíficos. A la compleja farmacocinética del mAb se le suman las características del agente citotóxico y de su cinética de liberación. Varios estudios aportan relaciones significativas entre la exposición y la respuesta, que justificarían la realización de estudios prospectivos que validen la aplicación de la monitorización farmacocinética en la práctica clínica, ya que la exposición es variable predictiva de la eficacia y/o toxicidad de estas terapias dirigidas<sup>44</sup>.

Los mAb inhibidores de los puntos de control de la respuesta inmunológica (anti-CTLA-4, PD-1 y PD-L1) presentan propiedades farmacocinéticas típicas de los mAb junto a una amplia variabilidad interindividual en sus parámetros cinéticos (30-50%) y en la respuesta terapéutica y tóxica<sup>45</sup>. Se han descrito relaciones entre la exposición y la respuesta para los mAb anti-CTLA4 (ipilimumab y tremelimumab) y anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab y cemiplimab), aunque los datos disponibles para los anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) son limitados. Para algunos de ellos se ha evidenciado un aclaramiento tiempo dependiente (nivolumab, pembrolizumab y anti-PD-L1), y en el caso de atezolizumab, la alta tasa de inmunogenicidad que se ha observado podría afectar a sus propiedades farmacocinéticas. En cualquier caso, estudios PK/PD adicionales para este grupo de mAb permitirían definir mejor la asociación entre la concentración y/o el aclaramiento de estos fármacos con la respuesta clínica y confirmarían la utilidad de su monitorización en la práctica clínica<sup>46</sup>. Además, la correlación entre el peso y el aclaramiento, tal y como se ha observado para ipilimumab, pembrolizumab y avelumab, debe confirmarse para legitimar

**Tabla 3.** Antineoplásicos orales con evidencia de utilidad de la monitorización farmacocinética en la práctica clínica asistencial (adaptado de Mueller-Schoell *et al.*<sup>42</sup>, Groenland *et al.*<sup>44</sup> y Verheijen *et al.*<sup>47</sup>)

Fármaco	IT (ng/ml)	Pacientes < IT con dosis estándar (%)	Media/mediana Css, min a dosis estándar [ng/ml] (IIV)	Relación exposición-respuesta (S/N)	Relación exposición-toxicidad (S/N)	Modelo NLME	Observaciones
<b>Abiraterona</b>	Css, min ≥ 8,4 <sup>48</sup>	35-42	9,3 (70%)	Sí SLP: 12,2 vs 7,4 meses (HR: 0,55; p = 0,044)	No	Sí	La ingesta junto a alimentos aumenta la exposición sin toxicidad adicional
<b>Axitinib</b>	AUC ≥ 300 <sup>49</sup> Css, min ≥ 5 <sup>50</sup>	38	AUC: 367 (77%)	Sí RP: aumenta 1,5 veces la probabilidad de lograr una RP por cada aumento de 100 en AUC SLP: 13,8 vs 7,4 meses (HR: 0,558; p = 0,003) OS: 37,4 vs 15,8 meses (HR: 0,489; p < 0,001)	Sí (hipertensión, hipertiroidismo, proteinuria, fatiga, diarrea)	Sí	Evidencia en monoterapia. Ensayo fase II aleatorizado de escalada de dosis con beneficio clínico
<b>Everolimus</b>	Css, min 10 (11,9)-26,3 <sup>51</sup>	37	15,65 (IC90: 14,79-16,55)	Sí SLP: Css, min < 11,9 ng/ml se asoció a un riesgo 3 veces mayor de progresión (HR = 3,2; p = 0,001)	Sí (eventos pulmonares, estomatitis)	Sí	5 mg BID disminuye Cmax y disminuye el riesgo de toxicidad respecto a 10 mg QD
<b>Gefitinib</b>	Css, min ≥ 200 <sup>52</sup>	30	266 (41%)	Sí SG: 14,6 vs 4,7 meses (p = 0,007)	Sí (toxicidad dérmica, diarrea, hepatotoxicidad)	No	Css, min más altos de gefitinib asociados a control de la enfermedad
<b>Imatinib</b>	Css, min LMC: 1.000-1.600 <sup>53,54</sup> GIST: 1.100-1.600 <sup>55</sup>	73	979 (54%)  926 (52%)	Sí RCC 2 años: 80 vs 73% RMM 2 años: 78 vs 73% Sí TP: 30 vs 11,3 meses (p = 0,003)	Sí (neutropenia, rash, diarrea, artralgia, edema)	Sí	Alternativa a GIST Css, min ≥ 960 Evidencia en estudio de cohortes y EC aleatorizado
<b>Pazopanib</b>	Css, min ≥ 20.500 <sup>56,57</sup>	16-20	28.100 (40%)	Sí SLP: 52 vs 19,6 semanas (p = 0,004) Reducción tumor: 37,9 vs 6,9%	Sí (fatiga, anorexia, hipertensión)	Sí	Dosis de 400 mg BID e ingesta concomitante con comida aumenta la exposición respecto a 800 mg QD
<b>Sunitinib</b>	Fármaco + metabolito activo: Con descanso (4 + 2 semanas): Css, min : 50-100 <sup>58</sup> Sin descanso: Css, min ≥ 37,5 <sup>59</sup>	49-52	51,6 (39%)	Sí AUC asociado a TTP y SG más prolongados en GIST y mRCC Correlación Css, min y AUC (r <sup>2</sup> : 0,8-0,9)	Sí (hipertensión, fatiga, anorexia, mielosupresión, síndrome mano-pie, alteración gusto, mucositis)	Sí	Elevada semivida biológica de fármaco y metabolito: TDM en la última semana de tratamiento previo al descanso
<b>Tamoxifeno</b>	Metabolito activo endoxifeno: Css, min ≥ 5,97 <sup>60</sup>	20	9,72 (1,73-30,80)	Sí TR: 30% menos riesgo recurrencia (HR = 0,70; IC95: 0,52-0,94)	No	Sí	La escalada de dosis guiada por genotipo (CYP2D6) ha demostrado ser segura
<b>Trametinib</b>	Css, min ≥ 10,4 <sup>61</sup>	27	12,1 (6-34)	Sí Mayor tasa de respuesta (RC y RP) y mayor SLP	No	Sí	Evidencia en monoterapia

AUC: área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (ng·h/ml); BID: dos veces al día; Css, min : concentración mínima (pre-dosis) en estado estacionario; HR: *hazard ratio*; IIV: variabilidad interindividual; IT: intervalo terapéutico; NLME: *non-linear mixed effects*; QD: una vez al día; RC: respuesta completa; RCC: respuesta citogenética completa; RMM: respuesta molecular mayor; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TDM: monitorización terapéutica de fármacos; TP: tiempo hasta progresión; TR: tasa de recurrencia; vs: versus.

Nota: En la columna Relación exposición-respuesta [S/N] se indican los valores del indicador disponible en condiciones de monitorización farmacocinética y en su ausencia se recoge la información disponible que hace referencia a la aportación de la monitorización farmacocinética sobre el indicador referenciado.

cuestiones relacionadas con la dosis fija frente a la dosis normalizada por peso corporal. Las variaciones en su naturaleza (quimérico, humanizado o humano), tipo (IgG1-4) e incluso los sitios de unión (monoespecíficos, biespecíficos) y su afinidad, pueden explicar las diferencias entre los distintos perfiles farmacocinéticos (Tabla 4).

#### Otros fármacos

**Asparaginasa** se usa en regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de la LLA y ha incrementado las tasas de curación, especialmente en población pediátrica. Los efectos terapéuticos óptimos dependen de una depleción completa y sostenida de la asparagina sérica. Sin embargo, la elevada variabilidad interindividual en la exposición, las diferencias en las propiedades farmacocinéticas entre diferentes asparaginasas, así como la formación de anticuerpos anti-asparaginasa, dificultan la predicción del grado de depleción de la asparagina tras la administración de una dosis determinada. En condiciones fisiológicas, el intervalo de concentraciones de asparagina circulante se sitúa entre 40 y 80  $\mu\text{M}$ , y aunque no existe un consenso universal, algunos investigadores han definido la deficiencia completa de asparagina cuando la concentración es inferior a 0,1-0,2  $\mu\text{M}$ . Así, en un estudio en 214 niños en primera recaída de LLA, los pacientes con niveles de asparagina sérica < 1  $\mu\text{M}$  el día 14 tenían más probabilidad de lograr una segunda remisión en comparación con los pacientes con niveles más altos<sup>75</sup>. Sin embargo, debido al rápido metabolismo *ex vivo* de la asparagina en pre-

sencia de asparaginasa, y un método analítico complejo, la determinación directa de la concentración de asparagina *in vivo* es compleja. El programa de monitorización terapéutica en LLA debería incluir también la determinación de la actividad de asparaginasa ( $\geq 100$  U/l; entre 100-250 U/l), y de anticuerpos anti-asparaginasa, y así identificar situaciones de hipersensibilidad subclínica, y actividad enzimática sub-óptima (inactivación silente), y personalizar el tratamiento actual, o bien, evaluar el beneficio de un cambio de formulación<sup>96</sup>. Ello permitiría identificar situaciones de pacientes que desarrollan reacciones tipo alérgico, pero sin inactivación enzimática, los cuales no requieren un cambio de formulación para asegurar un tratamiento adecuado.

**Busulfán** representa la piedra angular de muchos regímenes mieloablativos. Se administra frecuentemente en perfusión de 2 horas cada 6 horas durante 4 días. Su monitorización está recomendada durante la primera dosis para individualizar las dosis posteriores mediante el cálculo del AUC a partir de tres muestras de  $C_p$  (final de la infusión, 4 y 6 horas postinfusión). Actualmente, el objetivo terapéutico es un AUC entre 900-1.350  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  en pacientes pediátricos (900-1.500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  en adultos; cuatro veces superior para esquemas de dosis diaria). El AUC se puede estimar mediante análisis no compartimental, modelos farmacocinéticos poblacionales o métodos de muestreo combinado con un número reducido de muestras<sup>97,98</sup>. La monitorización minimiza la incidencia de enfermedad venooclusiva hepática y toxicidad neurológica, así como fracaso del injerto y recurrencias de la

**Tabla 4.** Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los anticuerpos monoclonales, conjugados anticuerpo monoclonal-fármaco y los anticuerpos monoclonales biespecíficos de células T (BiTE) (adaptado de Paci *et al.*<sup>64</sup> y Desnoyer *et al.*<sup>66</sup>)

Fármaco (nombre comercial)	Tipo Ig	Vd (l)	Aclaramiento (ml/h)	$T_{1/2}$	Objetivo terapéutico: Cmin o AUC
<b>Rituximab</b> (Mabthera®, Rixathon®, Truxima®)	IgG <sub>1</sub>	2,7	25	22 días	Cmin: > 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (NHL) <sup>67,68</sup> AUC: > 9.400 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ (DLBCL) <sup>69</sup>
<b>Obinutuzumab</b> (Gazyvaro®)	IgG <sub>1</sub>	3,0	3,3-4,6	26-37 días	Cmin: > 244 $\mu\text{g}/\text{ml}$ cuando tumor > 1.750 $\text{mm}^2$ <sup>70</sup>
<b>Ofatumumab</b> (Arzerra®)	IgG <sub>1</sub>	5,3	7,5	21,8 días	n.d. <sup>71</sup>
<b>Bevacizumab</b> (Avastin®)	IgG <sub>1</sub>	2,7-3,3	7,9-9,2	18-20 días	Cmin: > 15,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>72</sup>
<b>Cetuximab</b> (Erbix®)	IgG <sub>1</sub>	5,0	22	4 días	Cmin: > 33,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (SCCHN) <sup>73</sup> Cmin: > 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CCR) <sup>74</sup>
<b>Panitumumab</b> (Vectibix®)	IgG <sub>2</sub>	6,54	14	7 días	n.d. <sup>75</sup>
<b>Trastuzumab</b> (Herceptin®, Herzuma®)	IgG <sub>1</sub>	2,6-3,6	4,7-7,3	n.d.	Cmin: > 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CM) <sup>76,77</sup>
<b>Pertuzumab</b> (Perjeta®)	IgG <sub>1</sub>	2,50-3,11	9,8	18 días	n.d. <sup>78</sup>
<b>Alemtuzumab</b> (Campath®)	IgG <sub>1</sub>	10,5	n.d.	6 días	AUC <sub>0-12 horas</sub> : > 5 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$ <sup>79</sup> Cmin: > 13,2 $\text{mg}/\text{ml}$ <sup>80</sup>
<b>Daratumumab</b> (Darzalex®)	IgG <sub>1</sub>	4,2	n.d.	18-23 días	Cmin: > 274 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>81</sup>
<b>Gentuzumab-ozogamicin</b> (Mylotarg®)	IgG <sub>4</sub>	21,0 (mAb)	265 (mAb)	72 horas (mAb)	n.d. <sup>82</sup>
<b>Brentuximab-vedotin</b> (Adcetris®)	IgG <sub>1</sub>	6-10 (conj)	73 (conj)	4-6 días (conj)	n.d. <sup>83</sup>
<b>Trastuzumab-emtasa</b> (Kadcyla®)	IgG <sub>1</sub>	4,0 (conj)	38 (conj)	3-4 días (conj)	n.d. <sup>84</sup>
<b>Inotuzumab-ozogamicin</b> (Besponsa®)	IgG <sub>4</sub>	12 (conj)	33,3 (conj)	12,3 días (conj)	n.d. <sup>85</sup>
<b>Blinatumomab</b> (Blyncyto®)	n.d.	4,5	122	2 horas	Cmin: > 1.830 $\text{pg}/\text{ml}$ <sup>86</sup>
<b>Ipilimumab</b> (Yervoy®)	IgG <sub>1k</sub>	7,5	15	15 días (8-15 días en niños)	Cmin: > 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ( <i>in vitro</i> ) <sup>87</sup>
<b>Tremelimumab</b>	IgG <sub>2</sub>	6,0	8-9,9	19-24 días	Cmin: > 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>88</sup>
<b>Nivolumab</b> (Opdivo®)	IgG <sub>4</sub>	8,0	7,9-9,5	25-26,7 días	n.d. <sup>89</sup>
<b>Pembrolizumab</b> (Keytruda®)	IgG <sub>4k</sub>	7,4	8,3	27 días	Cmin: > 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>90</sup>
<b>Cemiplimab</b> (Libtayo®)	IgG <sub>4</sub>	5,2	8,8	19 días	> 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>91</sup>
<b>Atezolizumab</b> (Tecentriq®)	IgG <sub>1</sub>	6,9	8,3	27 días	> 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>92</sup>
<b>Avelumab</b> (Bavencio®)	IgG <sub>1k</sub>	4,7	24,6	6,1 días	> 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>93</sup>
<b>Durvalumab</b> (Imfinzi®)	IgG <sub>1</sub>	5,6	8,2	17-18 días	n.d. <sup>94</sup>

CCR: carcinoma colorrectal; CM: cáncer de mama; conj: conjugado mAb-fármaco citotóxico; DLBCL: linfoma difuso de células B grandes; Ig: inmunoglobulina; n.d.: no disponible; NHL: linfoma no Hodgkin; SCCHN: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

enfermedad. Los pacientes pediátricos presentan una mayor variabilidad farmacocinética que los pacientes adultos, y ésta es mayor en recién nacidos y lactantes < 9 kg, donde un 40% de los niños alcanzan valores de AUC fuera del objetivo y consecuentemente en esta subpoblación de pacientes la monitorización está especialmente recomendada<sup>99</sup>.

La dosificación de **carboplatino** está basada en la función renal de los pacientes (principal fuente de variabilidad farmacocinética), y su exposición (AUC) ha demostrado presentar buena correlación con la respuesta terapéutica y toxicidad, tanto en pacientes pediátricos como adultos. La monitorización de carboplatino está recomendada principalmente en subpoblaciones de pacientes en que la exposición es más impredecible, demostrando un impacto positivo en el tratamiento de niños con cáncer cuando se administran altas dosis en protocolos de intensificación, donde el riesgo de toxicidad severa es mayor, y la disposición puede presentar más variabilidad que en pacientes adultos<sup>100</sup>. Asimismo, la monitorización puede tener un impacto significativo en pacientes anúricos y con fallo renal, en los que predomina el aclaramiento no renal. En pacientes obesos, cuando se dosifica en función del peso corporal total (TBV) se sobrestima el aclaramiento renal de carboplatino más del 20%; por el contrario, el peso corporal ideal (IBW) puede infraestimar su aclaramiento. El mejor predictor del peso para la dosificación de carboplatino en pacientes obesos es el valor intermedio entre el peso ideal y total ( $IBW * 0,512x [TBW - IBW]$ )<sup>101</sup>. Respecto a la mielotoxicidad, modelos PK/PD poblacionales han descrito el efecto de la exposición de carboplatino sobre la trombocitopenia, que se multiplicó por 1,45 veces cuando se administró en esquemas con etopósido, 2,33 veces con gemcitabina y 0,764 veces (efecto protector) con paclitaxel<sup>102</sup>.

Varios estudios PK/PD analizan las relaciones exposición-eficacia o las relaciones exposición-toxicidad para los taxanos, **paclitaxel** y **docetaxel**. Se ha demostrado la utilidad de la monitorización de paclitaxel para reducir la variabilidad interindividual utilizando métodos bayesianos; no obstante, aunque el tiempo durante el cual la concentración de paclitaxel supera  $0,05 \mu M$  ( $42,7 \mu g/ml$ ) puede considerarse un factor predictivo de toxicidad hematológica, neuropatía y respuesta terapéutica, se requieren más estudios para confirmar su beneficio clínico<sup>99</sup>. En un ensayo controlado aleatorizado prospectivo para evaluar la viabilidad y el rendimiento de la dosificación de docetaxel a partir del AUC, como factor predictivo de mielotoxicidad y neutropenia febril, la variabilidad interindividual en el grupo de tratamiento individualizado se redujo más del 50% en relación con el grupo de dosificación basado en superficie corporal<sup>103</sup>.

**Irinotecán** es otro fármaco antineoplásico candidato a monitorización por la elevada variabilidad interindividual en el metabolismo de su metabolito activo SN-38 mediado por la UDP glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1). En este caso, la aproximación genética representa el mejor enfoque para reducir el riesgo de toxicidad (neutropenia y toxicidad digestiva). Se han identificado diversos polimorfismos funcionales en el gen UGT1A1 (UGT1A1\*28 en población europea, africana y latina, y UGT1A1\*6 en población asiática principalmente; UGT1A1\*36 y UGT1A1\*37 en población africana casi exclusivamente), que conducen a una baja expresión enzimática y una disminución de la actividad de glucuronidación, que tienen un impacto significativo en la incidencia de toxicidad en los pacientes; por tanto, su determinación debería establecerse de forma rutinaria para identificar a los pacientes con riesgo de toxicidad grave que deben ser tratados inicialmente con dosis más bajas<sup>104,105</sup>. Esta estrategia es especialmente útil en regímenes con intensidad de dosis de irinotecán que sólo han demostrado ser seguros en pacientes homocigotos para la variante UGT1A1\*1. *The Royal Dutch Pharmacists Association-Pharmacogenetics Working Group* recomienda reducir inicialmente la dosis un 30% para los individuos homocigotos para la variante UGT1A1\*28, o individuos pobres metabolizadores, y realizar un incremento posterior en base al recuento de neutrófilos<sup>106</sup>. Por otro lado, el *Group of Clinical Onco-pharmacology (GPCO-Umicancer)* y el *National Pharmacogenetics Network (RNPGx)* recomiendan una reducción de dosis inicial del 30% en individuos homocigotos UGT1A1\*28 para esquemas con dosis entre 180 y 230 mg/m<sup>2</sup> (si la dosis es inferior a 180 mg/m<sup>2</sup> no se propone ajuste de dosis); por el contrario, la administración de la dosis completa en esquemas con dosis  $\geq 240 \text{ mg/m}^2$  sólo se recomienda en los pacientes homocigotos para la variante UGT1A1\*1 y en pacientes heterocigotos UGT1A1\*1/\*28 en ausencia de factores de riesgo y bajo condiciones estrictas de vigilancia<sup>107</sup>.

## Consideraciones finales y conclusiones

Históricamente, la TDM se ha centrado principalmente en medir la exposición a los fármacos y analizar la farmacocinética en un paciente individual. Los ejemplos que se han expuesto son una representación de esta actividad de aplicación de criterios PK/PD, cada vez más instaurada en el manejo de fármacos utilizados en oncología. No obstante, la aplicación de la monitorización farmacocinética en la práctica clínica asistencial todavía es limitada, quizá porque queda mucho por aprender sobre el beneficio clínico, en términos de toxicidad y especialmente de efectividad, de los tratamientos antineoplásicos, que aporta la personalización terapéutica a partir de la información farmacocinética que proporciona la determinación de las Cp.

En este sentido, la interpretación de las Cp es un aspecto clave, puesto que a partir de ellas se realiza el ajuste personalizado de dosis. Por ello, se deberá conocer, para cada fármaco antineoplásico, el parámetro farmacocinético de exposición (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, etc.) que mejor se correlaciona con la respuesta. Considerando los principios de los modelos PD, el parámetro PK de elección debería ser el AUC, pero análisis farmacocinéticos realizados en diversos ensayos clínicos validan el uso de C<sub>min</sub> como medida subrogada de la exposición del organismo al fármaco. Esta medida será tanto más adecuada para realizar el ajuste de dosis cuando se trate de un fármaco de semivida terminal prolongada. Sin embargo, para fármacos cuya farmacocinética es no lineal (concentración dependiente o tiempo dependiente), entre ellos nivolumab, cuya eliminación varía con el tiempo y está relacionada con la eficacia del tratamiento, o asparaginasa, cuya farmacocinética se relaciona con la formulación utilizada, o el desarrollo de anticuerpos en varios mAb, la personalización de la dosis a partir de la monitorización de las Cp es más compleja.

En la actualidad, los parámetros PK se obtienen a partir de la base de datos disponibles utilizando los recursos de farmacocinética poblacional (o farmacometría), donde los modelos obtenidos caracterizan la farmacocinética del fármaco para el individuo típico y cuantifican el efecto de las covariables que explican parte de la variabilidad farmacocinética interindividual. En el contexto de la personalización terapéutica, son indiscutibles los beneficios que aporta la monitorización farmacocinética, no sólo porque aumenta la probabilidad de lograr beneficios terapéuticos en los pacientes tratados, sino porque a partir de los modelos PK, PD y/o PK/PD es posible predecir, mediante ejercicios de simulación, la exposición al fármaco que se obtendrá en los pacientes al utilizar otros regímenes de dosificación y, tras comparar los resultados obtenidos en los diferentes escenarios, seleccionar el óptimo. Ahora bien, estos beneficios podrán alcanzarse cuando los modelos se hayan obtenido en la población diana a partir de un número mínimo de Cp. Solo así disminuirán las inexactitudes inherentes a los modelos y será posible aprovechar la capacidad y el potencial de las herramientas informáticas actuales, que es caracterizar los parámetros PK y sus fuentes de variabilidad para personalizar los tratamientos oncológicos de manera que la mayoría de los pacientes tratados alcancen el máximo beneficio terapéutico.

La revisión bibliográfica sobre la personalización terapéutica de fármacos antineoplásicos basada en la monitorización terapéutica de las Cp a partir de la información que proporcionan los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos indica que utilizando este método es posible reducir la toxicidad y aumentar la efectividad asociada al tratamiento. En concreto, cuando se instaura un tratamiento personalizado con metotrexato a dosis altas en pacientes con osteosarcoma se alcanza la C<sub>max</sub> objetivo en un 70% de los ciclos (49% en dosis fijas), y con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal la tasa de respuesta es del 33,7% (18,3% en dosis fijas). Con asparaginasa, busulfán, AO y anticuerpos monoclonales se obtienen tasas de beneficios similares. Por consiguiente, debido al bajo intervalo terapéutico de los medicamentos antineoplásicos y a su alta variabilidad en la respuesta clínica, tanto en términos de efectividad como de seguridad, la monitorización de sus Cp, y la aplicación de los principios y de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos, constituyen herramientas factibles y prometedoras en la personalización de los tratamientos en oncología.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Grochow LB. Individualized dosing of anti-cancer drugs and the role of therapeutic monitoring. En: Grochow L, Ames M, eds. *A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics*. USA: Williams & Wurzosek; 1998; p. 3-53.
- Zandvliet AS, Schellens JHM, Beijnen JH, Huijtema ADR. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment optimization in clinical oncology. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:487-513.
- Wilkinson DS. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology. *Ther Drug Monit*. 2019;41:551-2.
- De Jonge ME, Huijtema DR, Schellens JHM, Rodenhuis S, Beijnen JH. Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:147-73.
- Rousseau A, Marquet P, Debord J, Sabot C, Lachâtre G. Adaptive control methods for the dose individualisation of anticancer agents. *Clin Pharmacokinetic*. 2000;38:315-53.
- Sassen SDT, Zwaan CM, Van der Sluis IM, Mathôt RAA. Pharmacokinetics and population pharmacokinetics in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(4):e28132. DOI: 10.1002/pbc.28132
- ICH Expert Working Group. International Conference of Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. General considerations for clinical trials E8 [Internet]. Step 4 version, July 17, 1997 [consultado 23/06/2021]: [17 p.]. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E8\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E8_Guideline.pdf)
- Mandema JW. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: Welling P, Tse FLS, eds. *Pharmacokinetics: regulatory, industrial, academic perspective*. New York: Marcel Dekker; 1995; p. 441-50.
- Menz BD, Stocker SL, Verougstraete N, Kocic D, Galetti P, Stove CP, et al. Barriers and opportunities for the clinical implementation of therapeutic drug monitoring in oncology. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:227-33.
- Jiménez Torres NV, Casabó Alós VG, Sancho Chust V, eds. *Manual de procedimientos para farmacocinética clínica*. Valencia: AFAHPE (Fundación para el desarrollo clínico de la Farmacia); 1997.
- Slaviero KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2003;4:224-32.
- Cheyamol G. Effects of Obesity on Pharmacokinetics. Implications for Drug Therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39:215-31.
- Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, Bodurka DC, Wolf JK, Smith JA. Doping chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area (BSA). *Cancer Treat Rev*. 2009;35:69-78.
- Nozawa T, Minami H, Sugiura S, Tsuji A, Tamai I. Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab Dispos*. 2005;33:434-9.
- Han JY, Lim HS, Yoo YK, Shin ES, Park YH, Lee SY, et al. Associations of ABCB1, ABCC2, and ABCG2 polymorphisms with irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2007;110:138-47.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-47.
- U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Version 5.0, november 27, 2017 [consultado 23/06/2021]: [147 p.]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)
- Simeoni M, Magni P, Cammia C, De Nicolao G, Craci V, Pesenti E, et al. Predictive Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Tumor Growth Kinetics in Xenograft Models after Administration of Anticancer Agents. *Cancer Res*. 2004;64:1094-101.
- Friberg LE, Henningson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol*. 2002;20:4713-21.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95.
- Schindler E, Karlsson MO. A Minimal Continuous-Time Markov Pharmacometric Model. *AAPS J*. 2017;19:1424-35.
- Xu C, Ravva P, Dang JS, Laurent J, Adessi C, McIntyre C, et al. A continuous-time multistate Markov model to describe the occurrence and severity of diarrhea events in metastatic breast cancer patients treated with lumetuzumab in combination with pertuzumab and paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82:395-406.
- Xie F, Van Bocxlaer J, Colin P, Carlier C, Van Kerschaver O, Weerts J, et al. PKPD Modeling and Dosing Considerations in Advanced Ovarian Cancer Patients Treated with Cisplatin-Based Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy. *AAPS J*. 2020;22:96. DOI: 10.1208/s12248-020-00489-2
- Hansson EK, Ma G, Amantea MA, French J, Milligan PA, Friberg LE, et al. PKPD Modeling of Predictors for Adverse Effects and Overall Survival in Sunitinib-Treated Patients With GIST. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2:e85. DOI: 10.1038/psp.2013.62
- Austin PC. A Tutorial on Multilevel Survival Analysis: Methods, Models and Applications. *Int Stat Rev*. 2017;85:185-203.
- Bonate PL. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation*. New York, NY: Springer; 2006.
- Pignon T, Lacarelle B, Duffaud F, Guillet P, Durand A, Monjanel S, et al. Pharmacokinetics of high dose methotrexate in adult osteogenic sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;33:420-4.
- Legido Perdices E, González Álvarez A, Borrás Almenar C, Albert Marí A, Porta Oltza B, Jiménez Torres NV. Individualización posológica de metotrexato a dosis altas en pacientes con osteosarcoma. Póster nº 750. Presentado en 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2010. Madrid.
- Evans W, Crom WR, Stewart CF, Bowman WP, Chen CH, Abramowitch M, et al. Methotrexate systemic clearance influences probability of relapse in children with standard-risk acute lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 1984;323:359-62.
- Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1-cytotoxics. *Eur J Cancer*. 2014;50:2010-9.
- Ramsey LB, Panetta JC, Smith C, Yang W, Fan Y, Winick NJ, et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLC1B1. *Blood*. 2013;121:898-904.
- Radtke S, Zolk O, Renner B, Paulides M, Zimmermann M, Möricke A, et al. Germ-line genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;121:5145-53.
- Beumer JH, Chu E, Allegra C, Tanigawara Y, Milano G, Diasio R, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105:598-613.
- Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2099-105.
- Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-Fluorouracil Area Under the Curve Versus Dose Immunoassay to Develop a Pharmacokinetic Dosing Algorithm for Colorectal Cancer Patients Receiving FOLFOX6. *The Oncologist*. 2012;17:296-302.
- Beumer JH, Boisdron-Celle M, Clarke W, Courtney JB, Egorin MJ, Gamelin E, et al. Multicenter Evaluation of a Novel Nanoparticle Immunoassay for 5-Fluorouracil on the Olympus AU400 Analyzer. *Ther Drug Monit*. 2009;31:688-94.
- Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol*. 2017;28:2915-22.
- Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103:210-6.
- Lunenburg CATC, Van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, De Boer-Veeger NJ, Buunk AM, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:508-17.
- Henricks LM, Lunenburg CATC, De Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19:1459-67.
- Agencia Española del Medicamento. Nota de seguridad: Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa [Internet]. May 11, 2020 [consultado 23/06/2021]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NL\\_MUH\\_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf#x16990](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NL_MUH_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf#x16990)
- Groenland SL, Van Eerden RAG, Verheijen RB, Koolen SLV, Moes DJAR, Desar IME, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Oral Anticancer Drugs: The Dutch Phar

- macology Oncology Group–Therapeutic Drug Monitoring Protocol for a Prospective Study. *Ther Drug Monit.* 2019;41:561-7.
43. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, *et al.* Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two – Targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2014;50:2020-36.
  44. Groenland SL, Mathijssen RHJ, Beijnen JH, Huijtema ADR, Steeghs N. Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75:1309-18.
  45. Netherlands Trial Register NTR6866. Therapeutic drug monitoring for oral anti-cancer drugs [Internet]. Dec 2017 [consultado 08/09/2021]. Disponible en: <https://www.trialregister.nl/trial/6695>
  46. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, Van Dyk M, Huisinga W, Michelet R, *et al.* Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77:441-64.
  47. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huijtema ADR. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:765-76.
  48. Carton E, Noe G, Huillard O, Golmard L, Giroux J, Cessot A, *et al.* Relation between plasma trough concentration of abiraterone and prostate-specific antigen response in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Cancer.* 2017;72:54-61.
  49. Rini BI, Garrett M, Poland B, Dutcher JP, Rixe O, Wilding G, *et al.* Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53:491-504.
  50. Tsuchiya N, Igarashi R, Suzuki-Honma N, Fujiyama N, Narita S, Inoue T, *et al.* Association of pharmacokinetics of axitinib with treatment outcome and adverse events in advanced renal cell carcinoma patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33:suppl 7; abstract 506 [consultado 09/09/2021]. Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.7\\_suppl.506](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.506)
  51. Verheijen RB, Atrafi F, Schellens JHS, Beijnen JH, Huijtema ADR, Mathijssen RHJ, *et al.* Pharmacokinetic Optimization of Everolimus Dosing in Oncology: A Randomized Crossover Trial. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:637-44.
  52. Zhao YY, Li S, Zhang Y, Zhao HY, Liao H, Guo Y, *et al.* The relationship between drug exposure and clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Med Oncol.* 2011;28:697-702.
  53. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, *et al.* Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood.* 2008; 111:4022-8.
  54. Rousselot P, Johnson-Ansah H, Huguet F, Legros L, Escoffre-Barbe M, Gardembas M, *et al.* Personalized Daily Doses of Imatinib By Therapeutic Drug Monitoring Increase the Rates of Molecular Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Final Results of the Randomized OPTIM Imatinib Study. *Blood* [Internet]. 2015 [consultado 09/09/2021];126:133. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/126/23/133/104854/Personalized-Daily-Doses-of-Imatinib-By>
  55. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, *et al.* Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2009;27:3141-7.
  56. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, Hutson TE, Carpenter C, Rajagopalan D, *et al.* Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;111:1-8.
  57. Verheijen RB, Bins S, Mathijssen RHJ, Lolkema MP, Van Doorn L, Schellens JHM, *et al.*; on behalf of the Dutch Pharmacology Oncology Group. Individualized Pazopanib Dosing: A Prospective Feasibility Study in Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2016;22:5738-46.
  58. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66:357-71.
  59. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JHM, Beijnen JH, Huijtema ADR. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:305-25.
  60. Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, Pu M, Mortimer J, Flatt SW, *et al.* Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:718-25.
  61. Ouellet D, Kassir N, Chiu J, Moukasssi MS, Leonowens C, Cox D, *et al.* Population pharmacokinetics and exposure-response of trametinib, a MEK inhibitor, in patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77:807-17.
  62. Fleisher B, Ait-Oudhia S. A retrospective examination of the US Food and Drug Administration's clinical pharmacology reviews of oncology biologics for potential use of therapeutic drug monitoring. *Onco Targets Ther.* 2017;11:113-21.
  63. Cartron G, Letestu R, Dartigeas C, Tout M, Mahé B, Gagez AL, *et al.* Increased rituximab exposure does not improve response and outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia after fludarabine, cyclophosphamide, rituximab. A French Innovative Leukemia Organization (FILO) study. *Haematologica.* 2018;103:e356e9. DOI: 10.3324/haematol.2017.182352
  64. Paci A, Desnoyer A, Delahousse J, Blondel L, Maritaz C, Chaput N, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 1, monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers. *Eur J Cancer.* 2020;128:107-18. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.01.005
  65. Le Luedec F, Leenhardt F, Marin C, Chatelut E, Evrard A, Ciccolini J. Cancer Immunotherapy Dosing: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Perspective. *Vaccines.* 2020;8:632; DOI: 10.3390/vaccines8040632
  66. Desnoyer A, Broutin S, Delahousse J, Maritaz C, Blondel L, Mir O, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies. *Eur J Cancer.* 2020;128:119-28. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.01.003
  67. Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, *et al.* Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 1998;9:995-1001.
  68. Jäger U, Fridrik M, Zeitlinger M, Heintel M, Hopfinger G, Burgstaller S, *et al.* Rituximab serum concentrations during immuno-chemotherapy of follicular lymphoma correlate with patient gender, bone marrow infiltration and clinical response. *Haematologica.* 2012;97:1431-8.
  69. Tout M, Casasnovas O, Meignan M, Lamy T, Morschhauser F, Salles G, *et al.* Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a lymphoma Study Association report. *Blood.* 2017;129:2616-23.
  70. Gibiansky E, Gibiansky L, Carlile DJ, Jamois C, Buchheit V, Frey N. Population pharmacokinetics of obinutuzumab (GA101) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and non-Hodgkin's lymphoma and exposure-response in CLL. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3:1-11. DOI: 10.1038/psp.2014.42
  71. Nightingale G. Ofatumumab: a novel anti-CD20 monoclonal antibody for treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ann Pharmacother.* 2011;45:1248-55.
  72. Caulot M, Lecomte T, Bouché O, Rollin J, Gouilleux-Gruart V, Azzopardi N, *et al.* Bevacizumab pharmacokinetics influence overall and progression-free survival in metastatic colorectal cancer patients. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55:1381-94.
  73. Becher F, Ciccolini J, Imbs DC, Marin C, Fournel C, Dupuis C, *et al.* A simple and rapid LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of cetuximab: a GPCO-UNICANCER proof of concept study in head-and-neck cancer patients. *Sci Rep.* 2017;7:2714. DOI: 10.1038/s41598-017-02821-x
  74. Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, Boisdrón-Celle M, Piller F, Morel A, *et al.* Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6329-37.
  75. Yang BB, Lum P, Chen A, Arends R, Roskos L, Smith B, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives on the clinical drug development of panitumumab. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:729-40.
  76. Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwkowski M, *et al.* Inhibitory effects of combinations of HER2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene.* 1999;18:2241-51.
  77. González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Batista López JN, Ceballos Lenza I, Ramos Díaz R, *et al.* Influence of anthropometric characteristics in patients with her2-positive breast cancer on initial plasma concentrations of trastuzumab. *Ann Pharmacother.* 2017;51:976-80.
  78. Rocca A, Andreis D, Fedeli A, Maltoni R, Sarti S, Cecconetto L, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of pertuzumab in breast cancer therapy. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol.* 2015;11:1647-63.
  79. Montillo M, Tedeschi A, Miqueleiz S, Veronese S, Cairali R, Intropido L, *et al.* Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24:2337-42.
  80. Mould DR, Baumann A, Kuhlmann J, Keating MJ, Weitman S, Hillman P, *et al.* Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of alemtuzumab (Campath) in patients with chronic lymphocytic leukaemia and its link to treatment response. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:278-91.
  81. Xu XS, Yan X, Puchalski T, Lonial S, Lokhorst HM, Voorhees PM, *et al.* Clinical implications of complex pharmacokinetics for daratumumab dose regimen in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101:721-4.
  82. Dowell JA, Korth-Bradley J, Liu H, King SP, Berger MS. Pharmacokinetics of gemtuzumab ozogamicin, an antibodytargeted chemotherapy agent for the treatment of patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:1206-14.



83. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, *et al.* Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363:1812-21.
84. Krop IE, Beeram M, Modi S, Jones SF, Holden SN, Yu W, *et al.* Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 Weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2698-704.
85. Besponsa: EPAR - Product Information [Internet] [consultado 08/09/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_en.pdf)
86. Lee KJ, Chow V, Weissman A, Tulpule S, Aldoss I, Akhtari M. Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1301-10.
87. Small EJ, Tchekmedyian NS, Rini BI, Fong L, Lowy I, Allison JP. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1810-5.
88. Wang E, Kang D, Bae KS, Marshall MA, Pavlov D, Parivar K. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Pharmacol.* 2014;54:1108-16.
89. Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in patients with solid tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6:58-66.
90. Freshwater, T., Kondic, A., Ahamadi, M. *et al.* Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J. Immunotherapy Cancer* 5, 43 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0242-5>
91. Libtayo: EPAR - Product information [Internet] [consultado 08/09/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf)
92. Stroh M, Winter H, Marchand M, Claret L, Eppler S, Ruppel J, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:305-12.
93. Kim ES. Avelumab: first global approval. *Drugs.* 2017;77:929-37.
94. Imfinzi: EPAR - product information [Internet] [consultado 08/09/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_en.pdf)
95. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:2273-80.
96. Kloos RQH, Pieters R, Jumelet FMV, De Groot-Kruseman HA, Van den Bos C, Van der Sluis IM. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38:715-24.
97. Russell JA, Kangaroo SB. Therapeutic Drug Monitoring of Busulfan in Transplantation. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1936-49.
98. Kishimoto K, Hasegawa D, Irie K, Okada A, Nakamura S, Tamura A, *et al.* Pharmacokinetic analysis for model-supported therapeutic drug monitoring of busulfan in Japanese pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Pediatr Transplant.* 2020;24:e13696. DOI: 10.1111/ptr.13696
99. Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, *et al.* Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 – Cytotoxics. *Eur J Cancer.* 2014;50:2010-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.04.014
100. Barnett S, Kong J, Makin G, Veal GJ. Over a decade of experience with carboplatin therapeutic drug monitoring in a childhood cancer setting in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:256-62.
101. Bénêzet S, Guimbaud R, Chatelut E, Chevreau C, Bugat R, Canal P. How to predict carboplatin clearance from standard morphological and biological characteristics in obese patients. *Ann Oncol.* 1997;8:607-9.
102. Maillard M, Le Louedec F, Thomas F, Chatelut E. Diversity of dose-individualization and therapeutic drug monitoring practices of platinum compounds: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16:907-25.
103. Gerritsen-van Schieveen P, Royer B; Therapeutic drug monitoring group of the French Society of Pharmacology and Therapeutics. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of taxanes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011;25:414-24.
104. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:61-8.
105. Hulshof EC, Deenen MJ, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Pre-therapeutic UGT1A1 genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: Ready for prime time. *Eur J Cancer.* 2020;141:9-20.
106. The Royal Dutch Pharmacists Association - Pharmacogenetics Working Group. Dutch guidelines [Internet] November 2018 update [consultado 08/09/2021]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104951>
107. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient MA, *et al.*; Collective work by Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO-Uncancer); French Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx). UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29:219-37. DOI: 10.1111/fcp.12117



## REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

## Personalized pharmacotherapy in oncology: Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic criteria

### Farmacoterapia personalizada en oncología: Aplicación de criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos

Begoña Porta-Oltra<sup>1</sup>, Matilde Merino-Sanjuán<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Spain. <sup>2</sup>Department of Pharmacy, Pharmaceutical Technology and Parasitology, Universidad de Valencia, Valencia, Spain. <sup>3</sup>Interuniversity Institute for Molecular Recognition Research and Technological Development, Universidad de Valencia, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, Spain.

## Author of correspondence

Begoña Porta Oltra  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Doctor Peset  
Avda. Gaspar Aguilar, 90  
46017 Valencia, Spain.

Email:  
porta\_beg@gva.es

Received 22 June 2021;  
Accepted 22 September 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11777

## How to cite this paper

Porta-Oltra B, Merino-Sanjuán M. Personalized pharmacotherapy in oncology: Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic criteria. Farm Hosp. 2021;45(Suppl 1):S45-55

## Abstract

**Objective:** Indication of personalized pharmacotherapy in oncologic patients is based on the selection of the optimal treatment (drugs, dosing, routes and methods of administration and duration) and on the most appropriate dosing method to achieve maximum antineoplastic efficacy, expressed in terms of remission or relapse-free time and acceptable toxicity for the patients. The aim of this study was to explore the contribution of therapeutic monitoring of plasma concentrations and of the application of the pharmacokinetic and pharmacodynamic information available for some widely used drugs to therapeutic personalization to the care of oncologic patients.

**Method:** A complete non-systematic literature review was carried out of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antineoplastic agents, as well as of the results of their use in clinical practice. The search for high quality articles included primary and secondary bibliographic sources. The benefits of therapeutic monitoring were evaluated for parenteral cytotoxic drugs, oral antineoplastic drugs, monoclonal antibodies and other biological therapies used in clinical practice.

**Results:** Therapeutic personalization of antineoplastic drugs based on therapeutic monitoring of plasma concentrations together with the infor-

## Resumen

**Objetivo:** La indicación de una farmacoterapia personalizada en oncología se sustenta en la selección del tratamiento óptimo (fármacos, dosis, vías y métodos de administración y duración) y en el método de ajuste de la dosis para alcanzar la máxima eficacia antineoplásica, expresada en términos de remisión de la enfermedad o de tiempo libre de recaída, con una toxicidad aceptable para el paciente. El objetivo de este trabajo es explorar la contribución, en la personalización terapéutica en oncología clínica asistencial, de la monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas y la aplicación de la información farmacocinética y farmacodinámica disponible para algunos fármacos ampliamente utilizados.

**Método:** Se ha realizado una revisión bibliográfica no sistemática completa de los criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antineoplásicos, así como de los resultados derivados de su utilización en la práctica clínica asistencial. En la búsqueda de artículos de alta calidad sobre los temas planteados se han incluido fuentes bibliográficas primarias y secundarias. La utilidad de la monitorización terapéutica se ha centrado en fármacos citotóxicos parenterales, antineoplásicos orales, anticuerpos monoclonales y otras terapias biológicas utilizadas en la práctica clínica asistencial.

**Resultados:** La personalización terapéutica de fármacos antineoplásicos basada en la monitorización terapéutica de las concentraciones

## KEYWORDS

Antineoplastic drugs; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Therapeutic drug monitoring.

## PALABRAS CLAVE

Fármacos antineoplásicos; Farmacocinética; Farmacodinamia; Monitorización terapéutica de fármacos.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

mation provided by pharmacokinetic-pharmacodynamic models makes it possible to reduce toxicity and increase the effectiveness of treatment. When personalized treatment is established with high-dose methotrexate in patients with osteosarcoma, target maximum concentrations are reached in 70% of the cycles (49% when fixed doses are used). When 5-fluorouracil is used in patients with colorectal cancer, the response rate is 33.7% (18.3% with fixed doses). Similar benefit rates are obtained with asparaginase, busulfan, oral antineoplastics and monoclonal antibodies.

**Conclusions:** Due to the narrow therapeutic range of antineoplastic drugs and the highly variable clinical response they elicit, both in terms of effectiveness and safety, the monitoring of their plasma concentrations and the application of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles and models constitute feasible and promising tools in the personalization of oncologic treatment.

## Introduction

A wide range of drugs is currently available for the treatment of cancer, with dosing in most cases being calculated based on the patient's body surface area (mg/m<sup>2</sup>) or weight (mg/kg). However, this approach is associated with significant differences in terms of clinical outcomes, which is largely explained by the high inter-individual variability in the plasma (or serum) concentrations (C<sub>p</sub>) achieved. Coefficients of variation higher than 50% in the plasma clearance of antineoplastic drugs, expressed in units of body surface area (L/h/m<sup>2</sup>) or in terms of L/h, are commonly observed, indicating that this pharmacokinetic parameter is poorly correlated with body surface area. Occasionally, differences observed in C<sub>p</sub> may result from genetic differences or alterations in the functional status of cancer patients that affect the absorption and/or bioavailability of drugs<sup>1,2</sup>. Therefore, personalization of administration regimens of antineoplastic drugs, taking into account the patients' characteristics, the current disease and the pharmacokinetic information provided by the drug C<sub>p</sub> could constitute a valuable tool to reduce variability in the response observed.

plasmáticas, y la información que proporcionan los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos, permite reducir la toxicidad y aumentar la efectividad asociada al tratamiento. Cuando se instaura un tratamiento personalizado con metotrexato a altas dosis en pacientes con osteosarcoma se alcanza la concentración máxima objetivo en un 70% de los ciclos (49% en dosis fijas), y con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal la tasa de respuesta es del 33,7% (18,3% en dosis fijas). Con asparaginasa, busulfán, antineoplásicos orales y anticuerpos monoclonales se obtienen tasas de beneficios similares.

**Conclusiones:** Debido al bajo intervalo terapéutico de los medicamentos antineoplásicos y a su alta variabilidad en la respuesta clínica, tanto en términos de efectividad como de seguridad, la monitorización de sus concentraciones plasmáticas, y la aplicación de los principios y de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos, constituyen herramientas factibles y prometedoras en la personalización de los tratamientos en oncología.

According to the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) therapeutic drug monitoring (TDM) is "a multidisciplinary clinical specialty aimed at improving patient care by individually adjusting the dose of drugs for which clinical experience or clinical trials have shown it improves the outcome in the general or specific populations. It can be based on *a priori* pharmacogenetic, demographic or clinical information and/or on the *a posteriori* measurement of blood concentrations of drugs and/or biomarkers". The usefulness of this concept in the context of antineoplastic drugs is indisputable as it can be instrumental in personalizing the dosing or administration regimen and maximizing the therapeutic benefit obtained by each patient<sup>3</sup>. However, several factors have stood in the way of its implementation in the clinical setting<sup>4,5</sup> (Table 1). Likewise, for pharmacokinetic monitoring of antineoplastic agents to be useful, the drug must meet several criteria, some of which are listed in table 2.

The drugs used for the treatment of cancer tend to have a narrow therapeutic range and high interindividual variability in C<sub>p</sub>, which can lead to

**Table 1.** Causes limiting the implementation of pharmacokinetic monitoring of antineoplastic drugs in clinical practice

1. Limited availability of simple, rapid and inexpensive analytical techniques for drugs and/or metabolites.
2. Delays between obtaining the biological sample and quantification of the drug and/or metabolite.
3. Lack of knowledge about the target values (C<sub>p</sub>, AUC, etc.) of the drug, as a single agent and in combination chemo-immunotherapy schemes, which would allow prediction of response (effectiveness and toxicity).
4. Shortage of clinical trials validating the clinical significance of introducing covariates or predictors of inter- and intra-individual pharmacokinetic variability.
5. Need to obtain a large number of biological samples to accurately estimate the AUC value.

AUC: plasma concentration-time area under the curve; C<sub>p</sub>: drug (or metabolite) concentration in plasma or serum.

**Table 2.** Criteria to be met by antineoplastic drugs for pharmacokinetic monitoring-based dosing individualization

1. High inter-individual variability of kinetic and/or dynamic processes.
2. Moderate inter-occasion (or intra-individual) variability of kinetic processes.
3. Narrow therapeutic window.
4. Evidence that the relationship between drug exposure and therapeutic effect is superior to that between dose and response.
5. Difficulty in monitoring clinical response, distinguishing between clinical response and adverse effects, or delayed clinical response over time.
6. Availability of accurate analytical techniques for the determination of drug and/or metabolite levels.
7. Existence of validated dosing individualization methods based on the increase of treatment effectiveness, reduction of associated morbidity and mortality and reduction of per-process costs.

a suboptimal therapeutic response or increased toxicity<sup>6</sup>. These factors are magnified in cancer, who are often administered antineoplastic drugs as prodrugs or as part of combination chemo-immunotherapy schemes, which makes it difficult to establish a specific therapeutic range target for an individual drug as its achievement will depend on the overall composition of the antineoplastic scheme. In summary, the therapeutic range of a drug may depend on whether it is administered on its own or in combination with other drugs.

The contribution that a sound understanding of pharmacokinetic and pharmacodynamic factors can make to individualized dosing in the context of oncology seems evident and unquestionably warrants the development of integrated pharmacokinetic, pharmacogenetic and pharmacodynamic models<sup>7</sup>. Such models should allow identification of specific subpopulations of patients with different clinical responses to antineoplastics resulting from their varying individual factors (genotype, renal or hepatic insufficiency, stage of disease, associated treatments, etc.), or from the presence of a resistance to the antineoplastic agent. They should also allow quantification of the influence of these covariates or predictors of the variability in the clinical response of the target population<sup>8</sup>.

Indication of personalized pharmacotherapy in oncologic patients is based on the selection of an optimal treatment (drugs, dosing, routes and methods of administration and duration) and on the dosing adjustment used to achieve maximum antineoplastic efficacy, expressed in terms of disease remission or relapse-free time, and acceptable toxicity for the patients. So far, pharmacokinetic monitoring of antineoplastic drugs has been limited if compared with other drug families. However, an increasing number of studies have demonstrated the feasibility of implementing pharmacokinetic monitoring to optimize treatment with several antineoplastics, including 5-fluorouracil, abiraterone, everolimus, imatinib, methotrexate, pazopanib, sunitinib, and tamoxifen<sup>9</sup>. Against this background, the purpose of this study was to explore the contribution of therapeutic personalization in the care of oncological patients, such personalization should be based on the therapeutic monitoring of plasma concentrations and the application of the pharmacokinetic and pharmacodynamic information available for some of the most widely used drugs.

## Methods

To explore the current situation of personalization of oncologic treatment based on therapeutic monitoring of plasma concentrations, a complete non-systematic literature review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of antineoplastic agents and of the evidence on their clinical use was carried out. A search for high quality articles on the topic of inquiry was carried out in PubMed without limitation of publication date and up to July 2020. The search included primary and secondary bibliographic sources (reviews) and was based on the following terms: *antineoplastic agents*, *pharmacokinetics*, *pharmacodynamics*, *therapeutic drug monitoring* as well as the different drugs and drug families.

## Results

The following sections describe the pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) models supporting the development of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) models, as well as the current evidence of the usefulness of pharmacokinetic monitoring of antineoplastic drugs in clinical practice.

### Pharmacokinetic models

Pharmacokinetic analysis of C<sub>p</sub>-time (t) curves comprises (1) a non-compartmental analysis, in which pharmacokinetic parameters such as AUC, minimum (C<sub>min</sub>) or maximum (C<sub>max</sub>) plasma concentration and time to maximum plasma concentration (t<sub>max</sub>) are obtained from the experimental data obtained for each individual; and (2) a compartmental analysis where the pharmacokinetic parameters that best describe the selected pharmacokinetic model (one- or bi-compartmental) are estimated from pairs of experimental C<sub>p</sub>-t values.

Non-compartmental analysis provides a good approximation to the exposure to the drug when a large amount of data is available, but prediction of the C<sub>p</sub>-t profiles that would be obtained using other dosing regimens is limited. In contrast, the compartmental analysis provides insight

into pharmacokinetic parameters [absorption rate constant (k<sub>a</sub>), bioavailability (F), apparent volume of distribution (V<sub>d</sub>), total clearance (Cl), etc.], whose values can be related to the pathophysiological situation of the patient and from which it is possible to predict the C<sub>p</sub>-t curves in different dosing scenarios.

When a drug is administered intravenously (IV) the entire dose administered reaches systemic circulation and, consequently, bioavailability is rapid and complete. However, the absorption process of orally administered antineoplastic drugs is complex and is exposed to multiple factors (intestinal and/or hepatic first-pass effect, simultaneous administration with food, dosage, interactions between concomitantly administered drugs and the patient's nutritional status) that can compromise their bioavailability and may explain the significant variability in their pharmacokinetic parameters<sup>10</sup>.

Volume of distribution is the pharmacokinetic parameter that provides information on the distribution of the drug in the body. Its value depends on different factors (the patient's hydration status and plasma protein and body fat content). Circulating drug metabolites can bind to different blood components, including plasma proteins such as albumin and  $\alpha$ -1-acid glycoprotein (AGP), and reach the different organs and tissues through various transport processes. The balance that is established between the free fraction of the drug in plasma and the fraction bound to plasma proteins is crucial for the disposition of the drug. Sometimes, differences in plasma protein levels can explain the pharmacokinetic variability observed in this parameter. For example, in a state of malnutrition and liver disorder, plasma albumin levels decrease, which leads to an increase in the free fraction of the drug. On the other hand, in acute inflammatory processes the free fraction of the drug may decrease because of increased plasma levels of AGP and other components<sup>11</sup>.

Obesity is a physiological situation that results in a significant inter-individual variability in the disposition for the different antineoplastic drugs. Indeed, it is difficult to establish which weight value (actual, adjusted or ideal) should be used to calculate the body surface area and select the dose to be administered. This situation may lead to increased toxicity or a decrease in efficacy. For example, the elimination half-life of ifosfamide is prolonged in obese patients with bronchial carcinoma, which may reflect a diffusion of ifosfamide into fatty tissue<sup>12</sup>. However, it has not been demonstrated that limiting the dose of antineoplastic agents in obese patients (dosing based on ideal weight rather than actual weight) to prevent toxicity may have beneficial effects. On the contrary, it could have negative effects on the survival of this population group<sup>13</sup>.

The liver is the main organ responsible for metabolic biotransformation and, consequently, diseases affecting its metabolic and synthetic capacity may explain part of the pharmacokinetic variability observed in drug bioavailability parameters. The genetic polymorphisms of enzymes involved in phase I reactions (cytochrome P [CYP] 450), phase II reactions (glucuronosyltransferases [UGTs]) and hepatic reuptake processes (organic anion transport polyproteins [OATP]) account for a high percentage of this variability.

Excretion of antineoplastic drugs mainly occurs via the biliary and renal routes. Biliary excretion of amphiphilic and lipid-soluble antineoplastic drugs is carried out through the ABCB1 and ABCC2 transporters belonging to the *ATP-binding cassette* (ABC) family<sup>14</sup>, whose specific polymorphisms influence the bioavailability and anti-tumor activity of antineoplastic drugs<sup>15</sup>. Renal excretion is, together with hepatic biotransformation, the main clearance route of antineoplastic drugs. Two drugs exhibiting high pharmacokinetic variability that are cleared primarily via the kidney are carboplatin and methotrexate.

### Pharmacodynamic models

PD models are equations that establish the relationship between drug concentrations in the biophase and a (therapeutic or toxic) response. The goal is to provide the information required to explain and predict the evolution of the response to a drug after its administration (onset, intensity and duration of effect) and optimize its therapeutic benefit in an individual patient.

In oncology, the effectiveness of a treatment is evaluated based on final and intermediate clinical outcome variables. Intermediate clinical outcome variables include indicators that provide information on tumor

size (RECIST criteria in solid tumors<sup>16</sup>), biomarkers, and measures that allow quantification of the clinical response over time (disease-free time, progression-free survival, overall survival, etc.). As regards the toxicity of antineoplastic drugs, the National Cancer Institute's<sup>17</sup> *Common Toxicity Criteria* (CTC) for the treatment of cancer are currently considered a common standard. Of all pharmacokinetic parameters, AUC is the one most frequently correlated with the efficacy and/or toxicity of antineoplastic drugs. However, most of the correlations established for pharmacokinetic parameters account for less than 70% of the evaluated response and refer mainly to toxicity.

PD models are constructed according to the mathematical characteristics of the variable used to quantify response (continuous or discrete). When the variable (effectiveness or toxicity) is continuous, the most common PD models are linear, semi-logarithmic, maximum-effect and sigmoid. The most widely used continuous response PD models include models obtained with different biomarkers, tumor size models<sup>18</sup> and neutropenia models<sup>19</sup>. When they report a specific effect and their evolution is closely related to the final clinical outcome, biomarkers allow personalized monitoring of a disease, personalized treatment selection and/or designing the most optimal follow-up strategies for each patient<sup>20</sup>. Selection of predictive biomarkers is based on exploring biological variables that allow *a priori* identification of patients likely to show a good response to a given treatment and on an understanding of which of them will have a high risk of relapse. The reference biomarker for clinical outcomes in oncology is tumor size, as it forms the basis for some clinical endpoints such as disease progression, overall survival or disease-free survival, among others.

In the case of binary variables, the usual PD models are the logistic regression model, used when the time it takes for the variable to manifest itself is unimportant, and the Cox regression model, employed in the opposite case. When the variable assumes a limited number of values greater than two (CTCAE or RECIST criteria), other more complex models are used, especially when the variable is measured repeatedly over the period of time during which the patient receives treatment. If the result of two consecutive assessments can be correlated, they are studied using Markov models, which consider that the result obtained over a specific period of time are influenced by the value expressed by the variable at a previous point in time. These models are widely accepted in oncology to explain the evolution of the disease, since they can be used to model the changes observed in the patient between one stage of the disease and another, this transition being exclusively dependent on the last determination of the variable's value<sup>21,24</sup>.

Other models using clinical endpoint variables (overall survival) are based on Kaplan Meier curves and time to event models<sup>25</sup>. The latter are currently the models of choice, since they make it possible to identify an underlying risk function, obtain the risk ratio between two groups, perform simulations in different scenarios to personalize the drug administration schedule, and include covariates that may or may not change over time. Although time to event models are often referred to as survival models, other variables such as disease-free survival, progression-free survival and time to manifestation of an adverse effect can also be used in their construction.

Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) models can be obtained by integrating the pharmacokinetic and pharmacodynamic information obtained for the drug. Depending on the characteristics of the equilibrium established between the drug  $C_p$  (or drug concentration in another pharmacokinetic compartment) and the drug concentration in the biophase, direct effect models are obtained when the equilibrium is fast, and indirect effect models are obtained when the equilibrium takes longer to occur<sup>26</sup>.

## Current evidence on the use of therapeutic monitoring of antineoplastic agents in clinical practice

### *Methotrexate*

The paradigm for implementing pharmacokinetic monitoring of antineoplastic drugs in patients with osteosarcoma is represented by methotrexate. Given the high interoccasion (intra-individual) variability in methotrexate clearance, monitoring must be performed at each administration cycle. For

this drug there is an analytical technique of proven reliability as well as a PK/PD model, derived from a bicompartmental pharmacokinetic model, which allows personalized dose adjustment. The purpose of methotrexate  $C_p$  monitoring is to guarantee that the treatment is effective [by obtaining a  $C_{max}$  of 1,000  $\mu\text{mol/L}$  at the end of the infusion (8th hour)] and safe (by preventing the development of toxicity preventing  $C_p$  from remaining above 0.08  $\mu\text{mol/L}$  for more than 96 hours)<sup>27</sup>. During pharmacokinetic monitoring it is essential to ensure proper hydration (3 L/m<sup>2</sup>), diuresis (300 mL/h) and urine alkalization (pH  $\geq$  8) in order to promote adequate clearance and prevent the risk of precipitation and associated renal damage. Folinic rescue is always mandatory 12 hours after discontinuation of methotrexate and should be maintained for at least 60 hours or until  $C_p$  falls below 0.05  $\mu\text{mol/L}$ . Likewise, when apparent half-life at 12 hours post-infusion is longer than 3 hours, the patient is considered to be at high risk of toxicity. To avoid this, rescue with colestipol should be initiated. Finally, the dosing regimen for the next cycle is established according to the  $C_p$  obtained during the clearance phase (24, 48 and 72 h post-infusion). Using this method means that patients with osteosarcoma treated with high-dose methotrexate reach the target  $C_{max}$  in 70% of the cycles compared to 49% when fixed doses are administered<sup>28</sup>.

In the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL), a correlation between methotrexate exposure and clinical effectiveness has been established. Evans *et al.* showed a relationship between the risk of relapse and methotrexate clearance in 108 children with ALL. Adjusting the methotrexate dose according to the patient's drug clearance profile during 24-hour infusion significantly improves clinical outcomes in this subpopulation of patients<sup>29</sup>.

However, in clinical practice, monitoring of methotrexate at high doses ( $>$  500 mg/m<sup>2</sup>) is mainly applied in the prevention of toxicity rather than for adjusting the dose adjustment and optimizing the drug's effectiveness. Currently, delayed clearance of methotrexate is diagnosed when  $C_p$  are above 10  $\mu\text{mol/L}$  at 24 hours, 1  $\mu\text{mol/L}$  at 48 hours or 0.1  $\mu\text{mol/L}$  at 72 hours<sup>30</sup>.

A recent study set about genotyping the organic anion polypeptide transporter 1B1 (OATP1B1) since this transporter allows uptake of methotrexate from circulating blood by hepatocytes. This transporter's genetic variants are associated with significant variability in drug clearance. The rs4149056 variant in particular is associated with decreased hepatic transport activity and has been shown to cause a moderate increase (13-26%) in the plasma clearance of the drug<sup>31,32</sup>.

### *5-fluorouracil*

Heterogeneity in the polymorphisms identified in the metabolism of 5-fluorouracil (5-FU), especially those related to dihydropyridine dehydrogenase (DPD), and their inherent intra- and inter-patient variability in patients receiving 5-FU continuous intravenous infusion, warrant pharmacokinetic monitoring of 5-FU. Nomograms, typically based on the establishment of a relationship between the  $C_p$  measured at a given time (or the AUC) and clinical response, have been used to individualize the dose of 5-FU to be administered. Thus, after determining the AUC 48 hours after the start of IV infusion, the appropriate dose for the patient is calculated to ensure the drug's effectiveness and safety as adjuvant and neoadjuvant therapy and as treatment for advanced disease in patients diagnosed with colorectal carcinoma (CRC) and squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN)<sup>33</sup>. The AUC analysis has shown a good correlation with grade 3-4 toxicity, tumor response and survival, and several studies suggest better patient outcomes when a value between 20-24 mg-h/L is achieved<sup>34</sup> (extended to 20-30 mg-h/L in continuous 46-hour infusions<sup>35</sup>). Using conventional dosing criteria for 5-FU based on body surface area, 20-30% of patients would achieve the therapeutic target for AUC and approximately 60% of patients would have lower exposure<sup>33</sup>. Pharmacokinetic monitoring of 5-FU in clinical practice has increased due to the incorporation of an automated immunoassay technique for the determination of 5-FU in plasma and has contributed to reducing variability in its exposure and toxicity rates (mainly diarrhea and hand-foot syndrome), although the results in terms of efficacy are more limited, with an acceptable increase in the response rate (33.7% vs. 18.3%)<sup>34</sup> but poor survival improvement results in randomized clinical trials<sup>36</sup>.

The information provided by genetic analyses for the personalization of doses of fluoropyrimidines (5-FU and capecitabine) is complementary to monitoring exposure to 5-FU. Polymorphisms have been identified in the DPYD gene, which synthesizes the DPD involved in its metabolism and inactivation, resulting in a complete (0.1% of the population) or partial (3-8% of the population) deficiency of this enzyme. Different expert groups (ESMO, CPIC and DPWG)<sup>37,39</sup> have recommended that, prior to treatment with fluoropyrimidines, the presence of four variants of the DPYD gene that have been shown to have a considerable functional and clinical impact should be analyzed: DPYD\*2A and c. 1679T> G (complete deficiency), which result in complete DPD deficiency, and c.2846A> T and c.1236G> A, which result in partial deficiency. Based on the presence of these polymorphisms, recommendations are made regarding personalization of the 5-FU dose prior to initiation of treatment to reduce the potential of myelosuppression, gastrointestinal toxicity (diarrhea and/or mucositis) and neurotoxicity among other adverse events. Patients heterozygous for any of these 4 allelic variants (8% of the population) presented higher grade  $\geq 3$  toxicity with respect to native patients (39% vs. 23%;  $p = 0.0013$ ), and DPYD genotype-guided dose personalization reduced the relative risk of developing this toxicity<sup>40</sup>. Nonetheless, it is estimated that only about 50% of cases with impaired DPD enzyme activity can be identified by these 4 variants.

The Spanish Medicines and Health Products Agency (AEMPS) has recently issued a safety note recommending genotype and/or phenotype testing for DPD deficiency in patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines as well as pharmacokinetic monitoring of 5-FU in patients with partial DPD deficiency. AEMPS also declared its use to be contraindicated in patients with complete DPD deficiency<sup>41</sup>.

#### Oral antineoplastic agents

Oral antineoplastics (OAs), which are used at fixed doses in most patients, present with high inter-individual variability in their pharmacokinetic parameters, which also include release and absorption phases that are highly influenced by various pathophysiological and/or external factors. Thus, the inter-individual variability in exposure when standard doses of tyrosine kinase inhibitors are administered is between 19 and 100%. Examples of sources of pharmacokinetic variability are the first-pass effect; the presence of interactions at a metabolic level (especially via cytochrome P450) and with food; the existence of polymorphisms in transporters; renal or hepatic insufficiency; and potential problems of non-adherence to treatment, which is especially important in long-term treatments. Consequently, when standard doses are used, exposure is very likely to be below (> 30%) or above (> 15%) the therapeutic target<sup>42</sup>.

Significant exposure-response and/or exposure-toxicity relationships have been demonstrated for most OAs<sup>43</sup>. However, despite compliance with the premises required for therapeutic monitoring<sup>44</sup>, the latter's usefulness in the context of dose personalization, or in the application of alternative interventions to ensure therapeutic concentrations and increase success rates, has not been demonstrated in prospective randomized studies. Nevertheless, for some OAs pharmacokinetic monitoring is considered useful as retrospective studies have associated it with a significant clinical benefit and the maintenance of drug plasma levels within the therapeutic range, and its implementation has been shown to be feasible in clinical practice (Table 3). A prospective study is currently underway of 23 OAs in a population of more than 600 patients (with historical controls) with the aim of determining the feasibility, effectiveness (proportion of patients below the therapeutic range, objective response rate according to RECIST 1.1, progression-free survival) and safety of dose personalization based on therapeutic monitoring<sup>45</sup>. Likewise, the lack of optimal standards or circuits for implementing pharmacokinetic monitoring as part of the therapeutic personalization of OAs in clinical oncology care is evident<sup>46,47</sup>.

#### Monoclonal antibodies and other targeted biologic therapies

Monoclonal antibodies (mAb) directed against cellular antigens have complex pharmacokinetic profiles characterized by the presence of multiple clearance pathways (proteolysis, internalization in effector cells and autoantibodies), with both dose- and time-dependent elimination half-life. Thus, clearance of the mAb may be lower at high doses than when lower doses are administered due to saturation of the antigenic receptors. On

the other hand, when the antigen concentration is high, half-life decreases because the mAb binds to its epitope and is more rapidly eliminated from the body; as the antigen is depleted, clearance from plasma decreases and the plasma clearance half-life increases. Consequently, mAb clearance is a kinetic parameter that seems to play a major role in serum concentrations at the end of the dosing interval. Moreover, its high inter-individual variability (between 29 and 97%) seems to determine the risk of placing the patient outside the proposed therapeutic window<sup>62</sup>. Generally speaking, a high inter-individual variability has been observed in pharmacokinetic parameters following exposure to mAbs depending on various biometric (gender, weight or body surface area) and pathophysiological factors (glomerular filtration rate, performance status, tumor burden, histology, bone marrow infiltration, etc.). Thus, only 32% of the inter-individual variability in the rituximab clearance rate has been associated with the amount of circulating CD20 antigen, demonstrating the presence of other covariates that influence the drug's elimination<sup>63</sup>. On the other hand, the complexity is greater for cytotoxic mAb-drug conjugates or bispecific T-cell engagers (BiTEs) or multispecific mAbs. In addition to the complex pharmacokinetics of mAb, there are the characteristics of the cytotoxic agent and its release kinetics. Several studies have established significant relationships between exposure and response, which would justify the performance of prospective studies to validate the application of pharmacokinetic monitoring in clinical practice, since exposure is a predictive variable of the efficacy and/or toxicity of these targeted therapies<sup>64</sup>.

Immune checkpoint inhibitor mAbs (anti-CTLA-4, PD-1 and PD-L1) exhibit pharmacokinetic properties typical of mAbs along with a wide inter-individual variability in their kinetic parameters (30-50%) and therapeutic and toxic response<sup>65</sup>. Exposure-response relationships have been described for anti-CTLA4 (ipilimumab and tremelimumab) and anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab and cemiplimab) mAbs although limited data is available for anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab). For some of these mAbs, time-dependent clearance has been demonstrated (nivolumab, pembrolizumab and anti-PD-L1) and, in the case of atezolizumab, the high rate of immunogenicity observed could affect its pharmacokinetic properties. In any case, additional PK/PD studies for this group of mAbs would allow a more precise definition of the association between the concentration and/or clearance of these drugs and clinical response and would confirm the usefulness of monitoring them in clinical practice<sup>66</sup>. In addition, the correlation between weight and clearance observed in the case of ipilimumab, pembrolizumab and avelumab should be confirmed to legitimize certain claims related to the choice of a fixed dose versus a dose normalized to body weight. Variations in their nature (chimeric, humanized or human), type (IgG1-4) and even binding sites (monospecific, bispecific) and affinity may explain the differences between these mAbs' various pharmacokinetic profiles (Table 4).

#### Other drugs

**Asparaginase** is used in chemotherapeutic regimens for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) with increased cure rates, especially in the pediatric population. Achievement of optimal results with this therapy depends on complete and sustained depletion of serum asparagine. However, high inter-individual variability in exposure, differences in pharmacokinetic properties between different asparaginases and the formation of anti-asparaginase antibodies make it difficult to predict the degree of asparagine depletion that occurs after administration of a given dose. Under physiological conditions, the range of circulating asparagine concentrations is between 40 and 80  $\mu\text{M}$  and, although there is no universal consensus, some investigators have established that asparagine deficiency is complete when plasma concentration is less than 0.1-0.2  $\mu\text{M}$ . Thus, in a study in 214 children in first relapse of ALL, patients with serum asparagine levels < 1  $\mu\text{M}$  on day 14 were more likely to achieve a second remission compared to patients with higher levels<sup>95</sup>. However, due to the rapid *in vivo* metabolism of asparagine in the presence of asparaginase, and the complexity of the analysis, direct determination of asparagine concentration *in vivo* is challenging. The ALL therapeutic monitoring program should also include determination of asparaginase activity ( $\geq 100$  IU/L; between 100-250 IU/L), and of anti-asparaginase antibodies, thus identifying situations of subclinical hypersensitivity and suboptimal enzyme activity (silent inactivation), personalizing current treatment, or evaluating the benefit of a

**Table 3.** Evidence of the contribution of therapeutic drug monitoring for oral antineoplastic agents in clinical practice (adapted from Mueller-Schoell *et al.*<sup>42</sup>, Groenland *et al.*<sup>44</sup> and Verheijen *et al.*<sup>47</sup>)

Drug	Target (ng/ml)	Patients < target with standard dose (%)	Mean/median C <sub>ss</sub> , min at standard dose [ng/mL] (IIV)	Exposure-response ratio (S/N)	Exposure-toxicity ratio (Y/N)	NLME model	Comments
<b>Abiraterone</b>	C <sub>ss</sub> , min ≥ 8.4 <sup>48</sup>	35-42	9.3 (70%)	Yes PFS: 12.2 vs 7.4 months (HR: 0.55; p = 0.044)	No	Yes	Ingestion with food increases exposure with no additional toxicity
<b>Axitinib</b>	AUC ≥ 300 <sup>49</sup> C <sub>ss</sub> , min ≥ 5 <sup>50</sup>	38	AUC: 367 (77%)	Yes PR: increases the probability of achieving a PR by 1.5 times for every increase of 100 in the AUC PFS: 13.8 vs 7.4 months (HR: 0.558; p = 0.003) OS: 37.4 vs 15.8 months (HR: 0.489; p < 0.001)	Yes (hypertension, hyperthyroidism, proteinuria, fatigue, diarrhea)	Yes	Evidence in monotherapy. Phase 2 randomized dose escalation trial with clinical benefit
<b>Everolimus</b>	C <sub>ss</sub> , min 10 (11.9)-26.3 <sup>51</sup>	37	15.65 (IC90: 14.79-16.55)	Yes PFS: C <sub>ss</sub> , min < 11.9 ng/mL was associated with a 3-fold increased risk of progression (HR = 3.2; p = 0.001)	Yes (pulmonary events, stomatitis)	Yes	5 mg BID decreases C <sub>max</sub> and decreases the risk of toxicity with respect to 10 mg QD
<b>Gefitinib</b>	C <sub>ss</sub> , min ≥ 200 <sup>52</sup>	30	266 (41%)	Yes OS: 14.6 vs 4.7 months (p = 0.007)	Yes (dermal toxicity, diarrhea, hepatotoxicity)	No	Higher C <sub>ss</sub> , min of gefitinib associated with disease control
<b>Imatinib</b>	C <sub>ss</sub> , min CML: 1,000-1,600 <sup>53,54</sup> GIST: 1,100-1,600 <sup>55</sup>	73	979 (54%)  926 (52%)	Yes CCR 2 years: 80 vs 73%. MMR 2 years: 78 vs 73%. Yes PT: 30 vs 11.3 months (p = 0.003)	Yes (neutropenia, rash, diarrhea, arthralgia, edema)	Yes	Alternative to GIST C <sub>ss</sub> , min ≥ 960 Evidence from randomized cohort and randomized CE studies
<b>Pazopanib</b>	C <sub>ss</sub> , min ≥ 20,500 <sup>56,57</sup>	16-20	28.100 (40%)	Yes PFS: 52 vs 19.6 weeks (p = 0.004) Tumor reduction: 37.9 vs 6.9%.	Yes (fatigue, anorexia, hypertension)	Yes	Dose of 400 mg BID and concomitant intake with food increases exposure with respect to 800 mg QD
<b>Sunitinib</b>	Drug + active metabolite: With rest (4 + 2 weeks): C <sub>ss</sub> , min: 50-100 <sup>58</sup> No rest: C <sub>ss</sub> , min ≥ 37.5 <sup>59</sup>	49-52	51.6 (39%)	Yes AUC associated with longer TTP and OS in GIST and mRCC. Correlation C <sub>ss</sub> , min and AUC (r <sup>2</sup> : 0.8-0.9)	Yes (hypertension, fatigue, anorexia, myelosuppression, hand-foot syndrome, taste alteration, mucositis)	Yes	Long biological half-life of drug and metabolite: TDM in the last week of treatment prior to rest
<b>Tamoxifen</b>	Active metabolite endoxifen: C <sub>ss</sub> , min ≥ 5.97 <sup>60</sup>	20	9.72 (1.73-30.8)	Yes TR: 30% lower risk of recurrence (HR = 0.70, CI95: 0.52-0.94)	No	Yes	Genotype-guided dose escalation (CYP2D6) has been shown to be safe
<b>Trametinib</b>	C <sub>ss</sub> , min ≥ 10.4 <sup>61</sup>	27	12.1 (6-34)	Yes Higher response rate (CR and PR) and higher SLP	No	Yes	Evidence in monotherapy

AUC: plasma concentration versus time area under the curve (ng·h/ml); BID: twice daily; CCR: complete cytogenetic response; CR: complete response; C<sub>ss</sub>, min: minimum concentration (pre-dose) at steady state; HR: hazard ratio; IIV: inter-individual variability; MMR: major molecular response; NLME: nonlinear mixed effect; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PR: partial response; PT: time to progression; QD: once daily; RR: recurrence rate; vs: versus.

Note: The Exposure-Response Ratio (Y/N) column shows the values of the indicator available under pharmacokinetic monitoring conditions and, in their absence, the available information referring to the contribution of pharmacokinetic monitoring to the referenced indicator.

change of formulation<sup>96</sup>. This would allow identification of situations where patients develop allergic-type reactions, but no enzymatic inactivation, and therefore do not require a change of formulation to ensure adequate treatment.

**Busulfan** represents the cornerstone of many myeloablative regimens. It is frequently administered in a two-hour infusion every 6 hours for 4 days. Monitoring of the therapy is recommended during the first dose to individualize subsequent doses by calculating the AUC from three plasma samples (end of infusion, 4 and 6 hours post-infusion). Currently, the therapeutic target is an AUC between 900-1,350  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  in pediatric patients and 900-1,500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  in adults (four times higher for daily dosing schedules). AUC can be estimated by non-compartmental analysis, population pharmacokinetic models, or pooled sampling methods with a small number of samples<sup>97,98</sup>. Monitoring minimizes the incidence of hepatic veno-occlusive disease and neurologic toxicity, as well as graft failure and disease recurrence. Pediatric patients present with greater pharmacokinetic variability than adult patients. The variability is highest among newborns and infants < 9 kg, 40% of whom reach off-target AUC values, which makes monitoring particularly necessary in this subpopulation of patients<sup>99</sup>.

**Carboplatin** dosing is based on patients' renal function (the main source of pharmacokinetic variability) and exposure to this drug (AUC) has been shown to correlate well with therapeutic response and toxicity in both pediatric and adult patients. Carboplatin monitoring is recommended mainly in

patient subpopulations where exposure is more unpredictable, a positive impact of the treatment having been demonstrated for example in children with cancer on intensification regimens based on high carboplatin doses. In such cases, there is a higher risk of severe toxicity, and the degree of bioavailability may be more variable than in adult patients<sup>100</sup>. Likewise, monitoring can have a significant impact on anuric patients and those with renal failure, where non-renal clearance predominates. In obese patients, dosing based on total body weight (TBW) overestimates the renal clearance of carboplatin by more than 20%; conversely, ideal body weight (IBW) may underestimate clearance. The best weight value for carboplatin dosing in obese patients is the intermediate value between ideal and total weight ( $\text{IBW} \times 0.512 \times [\text{TBW} - \text{IBW}]$ )<sup>101</sup>. Regarding myelotoxicity, population PK/PD models have described the impact of exposure to carboplatin on thrombocytopenia to be 1.45 times higher when administered in schedules with etoposide; 2.33-times higher with gemcitabine; and 0.764 times higher (protective effect) with paclitaxel<sup>102</sup>.

Several PK/PD studies have analyzed exposure-effectiveness relationships or exposure-toxicity relationships for taxanes such as **paclitaxel** and **docetaxel**. The usefulness of paclitaxel monitoring using Bayesian methods in reducing inter-individual variability has been demonstrated. However, although the time during which paclitaxel concentration exceeds 0.05  $\mu\text{M}$  (42.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) may be considered a predictor of hematologic toxicity, neuropathy, and therapeutic response, further studies are required to confirm its

**Table 4.** PK and PD characteristics of monoclonal antibodies, monoclonal antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers (BiTEs) (adapted from Paci *et al.*<sup>64</sup> and Desnoyer *et al.*<sup>66</sup>)

Drug (trade name)	Ig type	Vd (L)	Clearance (mL/h)	T <sub>1/2</sub>	Target: Cmin or AUC
<b>Rituximab</b> (Mabthera <sup>®</sup> , Rixathon <sup>®</sup> , Truxima <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	2.7	25	22 days	Cmin: > 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (NHL) <sup>67,68</sup> AUC: > 9,400 mg-h/L (DLBCL) <sup>69</sup>
<b>Obinutuzumab</b> (Gazyvaro <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	3.0	3.3-4.6	26-37 days	Cmin: > 244 $\mu\text{g}/\text{mL}$ when tumor > 1,750 mm <sup>2</sup> <sup>70</sup>
<b>Ofatumumab</b> (Arzerra <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	5.3	7.5	21.8 days	n.a. <sup>71</sup>
<b>Bevacizumab</b> (Avastin <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	2.7-3.3	7.9-9.2	18-20 days	Cmin: > 15.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>72</sup>
<b>Cetuximab</b> (Erbixub)	IgG <sub>1</sub>	5.0	22	4 days	Cmin: > 33.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (SCCHN) <sup>73</sup> Cmin: > 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (CRC) <sup>74</sup>
<b>Panitumumab</b> (Vectibix <sup>®</sup> )	IgG <sub>2</sub>	6.54	14	7 days	n.a. <sup>75</sup>
<b>Trastuzumab</b> (Herceptin <sup>®</sup> , Herzuma <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	2.6-3.6	4.7-7.3	n.a.	Cmin: > 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (BC) <sup>76,77</sup>
<b>Pertuzumab</b> (Perjeta <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	2.50-3.11	9.8	18 days	n.a. <sup>78</sup>
<b>Alemtuzumab</b> (Campath <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	10.5	n.a.	6 days	AUC <sub>0-12 hours</sub> : > 5 mg-h/L <sup>79</sup> Cmin: > 13.2 mg/mL <sup>80</sup>
<b>Daratumumab</b> (Darzalex <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	4.2	n.a.	18-23 days	Cmin: > 274 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>81</sup>
<b>Gentuzumab-ozogamicin</b> (Mylotarg <sup>®</sup> )	IgG <sub>4</sub>	21.0 (mAb)	265 (mAb)	72 hours (mAb)	n.a. <sup>82</sup>
<b>Brentuximab-vedotin</b> (Adcetris <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	6-10 (conj)	73 (conj)	4-6 days (conj)	n.a. <sup>83</sup>
<b>Trastuzumab-emtansina</b> (Kadcyla <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	4.0 (conj)	38 (conj)	3-4 days (conj)	n.a. <sup>84</sup>
<b>Inotuzumab-ozogamicin</b> (Besponsa <sup>®</sup> )	IgG <sub>4</sub>	12 (conj)	33.3 (conj)	12.3 days (conj)	n.a. <sup>85</sup>
<b>Blinatumomab</b> (Blyncyto <sup>®</sup> )	n.d.	4.5	122	2 hours	Cmin: > 1,830 pg/mL <sup>86</sup>
<b>Ipilimumab</b> (Yervoy <sup>®</sup> )	IgG <sub>1k</sub>	7.5	15	15 days (8-15 days for children)	Cmin: > 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ( <i>in vitro</i> ) <sup>87</sup>
<b>Tremelimumab</b>	IgG <sub>2</sub>	6.0	8-9.9	19-24 days	Cmin: > 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>88</sup>
<b>Nivolumab</b> (Opdivo <sup>®</sup> )	IgG <sub>4</sub>	8.0	7.9-9.5	25-26.7 days	n.a. <sup>89</sup>
<b>Pembrolizumab</b> (Keytruda <sup>®</sup> )	IgG <sub>4k</sub>	7.4	8.3	27 days	Cmin: > 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>90</sup>
<b>Cemiplimab</b> (Libtayo <sup>®</sup> )	IgG <sub>4</sub>	5.2	8.8	19 days	> 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>91</sup>
<b>Atezolizumab</b> (Tecentriq <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	6.9	8.3	27 days	> 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>92</sup>
<b>Avelumab</b> (Bavencio <sup>®</sup> )	IgG <sub>1k</sub>	4.7	24.6	6.1 days	> 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>93</sup>
<b>Durvalumab</b> (Imfinzi <sup>®</sup> )	IgG <sub>1</sub>	5.6	8.2	17-18 days	n.a. <sup>94</sup>

BC: breast cancer; conj: conjugated mAb-cytotoxic drug; CRC: colorectal carcinoma; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; IG: immunoglobuline; n.a.: not available; NHL: non-Hodgkin's lymphoma; SCCHN: squamous cell carcinoma of the head and neck.



clinical benefit<sup>99</sup>. In a prospective randomized controlled trial conducted to evaluate the feasibility and performance of docetaxel dosing based on AUC as a predictor of myelotoxicity and febrile neutropenia, inter-individual variability in the individualized treatment group was over 50% lower than in the body surface area-based dosing group<sup>103</sup>.

**Irinotecan** is another antineoplastic that is a good candidate to monitor due to the high inter-individual variability in the metabolism of its active metabolite SN-38 mediated by UDP glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1). In this case, a genetic approach is the most appropriate way of reducing the risk of toxicity (neutropenia and digestive toxicity). Several functional polymorphisms have been identified in the UGT1A1 gene (UGT1A1\*28 in European, African and Latin populations and UGT1A1\*6 in Asian populations mainly; UGT1A1\*36 and UGT1A1\*37 almost exclusively in African populations), leading to low enzyme expression and decreased glucuronidation activity, which have a significant impact on the incidence of toxicity. As a result, determination of these polymorphisms should be routinely carried out to identify patients at risk of severe toxicity where lower doses should be administered at initiation of treatment<sup>104,105</sup>. This strategy is especially useful in dose-intensive irinotecan regimens that have only been shown to be safe in patients homozygous for the UGT1A1\*1 variant. The Royal Dutch Pharmacists Association - Pharmacogenetics Working Group has recommended an initial dose reduction of 30% for individuals homozygous for the UGT1A1\*28 variant, or poor metabolizers, and a subsequent increase based on neutrophil count<sup>106</sup>. On the other hand, the Group of Clinical Onco-pharmacology (GPCO-Umicancer) and the National Pharmacogenetics Network (RNPx) have recommended an initial dose reduction of 30% in UGT1A1\*28 homozygous individuals for dosing schedules between 180 and 230 mg/m<sup>2</sup> (if dose is lower than 180 mg/m<sup>2</sup> no dose adjustment is proposed). In contrast, administration of the full dose in dosing schedules  $\geq$  240 mg/m<sup>2</sup> is only recommended in patients homozygous for the UGT1A1\*1 variant and in UGT1A1\*1/\*28 heterozygous patients in the absence of risk factors and under strict surveillance<sup>107</sup>.

## Final considerations and conclusions

Historically, therapeutic drug monitoring or TDM has focused primarily on measuring drug exposure and analyzing pharmacokinetics in an individual patient. The examples given above are a representation of the application of PK/PD criteria in TDM, increasingly established in the management of oncologic drugs. However, application of pharmacokinetic monitoring in clinical practice is still infrequent, perhaps because there is still much to be learned about the clinical benefits, in terms of the toxicity and especially the effectiveness of antineoplastic treatments, provided by personalizing therapy on the basis on the pharmacokinetic information provided by the PC determination.

In this sense, interpretation of C<sub>p</sub> is a key aspect as it serves as a basis for personalized dose adjustments. It is therefore necessary to know which pharmacokinetic exposure parameter (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub>, AUC, etc.) is best correlated with the response to each antineoplastic drug. Considering the principles behind PD models, the PK parameter of choice should be

AUC, but the pharmacokinetic analyses performed in various clinical trials have identified C<sub>min</sub> as a surrogate measure of the exposure to a given drug. This measure is particularly well suited to dose adjustment in the case of drugs with a prolonged terminal half-life. However, for drugs with non-linear (concentration-dependent or time-dependent) pharmacokinetic profiles including nivolumab, whose clearance varies over time and is related to treatment efficacy, or asparaginase, whose pharmacokinetics is related to the formulation used, or several mAbs, personalized dose based on C<sub>p</sub> monitoring is more complex.

Currently, PK parameters are obtained from the available databases, using population pharmacokinetic (or pharmacometric) resources, where the models obtained characterize drugs' pharmacokinetic profiles for the typical individual and quantify the effect of the covariates that explain part of the inter-individual pharmacokinetic variability. In the context of therapeutic personalization, the benefits of pharmacokinetic monitoring are indisputable, not only because it increases the probability of achieving therapeutic benefits but also because PK, PD and/or PK/PD models make it possible to predict, through simulation exercises, the drug exposure achieved by patients on other dosing regimens and select the optimal scenario, after comparing the results obtained in different situations. However, these benefits can only be achieved when the models have been obtained from a minimum number of C<sub>p</sub>. Only then will it be possible to overcome the inaccuracies inherent in the models and take advantage of the capacity and potential of current computing tools to characterize the PK parameters and their sources of variability with a view to personalizing oncological treatments so that the majority of treated patients achieve the maximum therapeutic benefit.

The present review of studies on the personalization of antineoplastic drugs based on pharmacokinetic-pharmacodynamic model-based therapeutic drug monitoring indicates that such individualization of treatment allows a reduction in the toxicity and an increase in the effectiveness associated with the treatment. Specifically, when personalized treatment with high-dose methotrexate is administered to patients with osteosarcoma, the target C<sub>max</sub> is reached in 70% of cycles (49% in fixed doses) and when personalized treatment with 5-fluorouracil is administered to patients with colorectal cancer the response rate is 33.7% (18.3% in fixed doses). Similar benefit rates are obtained with asparaginase, busulfan, oral antineoplastics and monoclonal antibodies. Therefore, due to the narrow therapeutic window of antineoplastic drugs and the high variable clinical response they elicit, both in terms of effectiveness and safety, monitoring their plasma concentrations, and applying pharmacokinetic and pharmacodynamic principles and models, constitute feasible and promising tools in the personalization of treatments in oncologic patients.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Bibliography

1. Grochow LB. Individualized dosing of anti-cancer drugs and the role of therapeutic monitoring. En: Grochow L, Ames M, eds. A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics. USA: Williams & Wurzosek; 1998; p. 3-53.
2. Zandvliet AS, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment optimization in clinical oncology. Clin Pharmacokinet. 2008;47:487-513.
3. Wilkinson DS. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology. Ther Drug Monit. 2019;41:551-2.
4. De Jonge ME, Huitema DR, Schellens JHM, Rodenhuis S, Beijnen JH. Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation. Clin Pharmacokinet. 2005;44:147-73.
5. Rousseau A, Marquet P, Debord J, Sabot C, Lachâtre G. Adaptive control methods for the dose individualisation of anticancer agents. Clin Pharmacokinet. 2000;38:315-53.
6. Sassen SDT, Zwaan CM, Van der Sluis IM, Mathôt RAA. Pharmacokinetics and population pharmacokinetics in pediatric oncology. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(4):e28132. DOI: 10.1002/pbc.28132
7. ICH Expert Working Group. International Conference of Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. General considerations for clinical trials E8 [Internet]. Step 4 version, July 17, 1997 [accessed 06/23/2021]: [17 p.]. Available at: [https://database.ich.org/sites/default/files/E8\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E8_Guideline.pdf)
8. Mandema JW. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: Welling P, Tse FLS, eds. Pharmacokinetics: regulatory, industrial, academic perspective. New York: Marcel Dekker; 1995; p. 441-50.
9. Menz BD, Stocker SL, Verougstraete N, Kocic D, Galetti P, Stove CP, et al. Barriers and opportunities for the clinical implementation of therapeutic drug monitoring in oncology. Br J Clin Pharmacol. 2021;87:227-33.
10. Jiménez Torres NV, Casabó Alós VG, Sancho Chust V, eds. Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. Valencia: AFAHPE (Fundación para el desarrollo clínico de la Farmacia); 1997.

11. Slaviero KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2003;4:224-32.
12. Cheymol G. Effects of Obesity on Pharmacokinetics. Implications for Drug Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39:215-31.
13. Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, Bodurka DC, Wolf JK, Smith JA. Doping chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area (BSA). *Cancer Treat Rev.* 2009;35:69-78.
14. Nozawa T, Minami H, Sugiura S, Tsuji A, Tamai I. Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab Dispos.* 2005;33:434-9.
15. Han JY, Lim HS, Yoo YK, Shin ES, Park YH, Lee SY, *et al.* Associations of ABCB1, ABCC2, and ABCG2 polymorphisms with irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2007;110:138-47.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228-47.
17. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Version 5.0, november 27, 2017 [accessed 06/23/2021]: [147 p.]. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)
18. Simeoni M, Magni P, Cammia C, De Nicolao G, Croci V, Pesenti E, *et al.* Predictive Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Tumor Growth Kinetics in Xenograft Models after Administration of Anticancer Agents. *Cancer Res.* 2004;64:1094-101.
19. Friberg LE, Henningson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol.* 2002;20:4713-21.
20. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
21. Schindler E, Karlsson MO. A Minimal Continuous-Time Markov Pharmacometric Model. *AAPS J.* 2017;19:1424-35.
22. Xu C, Ravva P, Dang JS, Laurent J, Adessi C, McIntyre C, *et al.* A continuous-time multistate Markov model to describe the occurrence and severity of diarrhea events in metastatic breast cancer patients treated with lumetuzumab in combination with pertuzumab and paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82:395-406.
23. Xie F, Van Bocxlaer J, Colin P, Carlier C, Van Kerschaver O, Weerts J, *et al.* PKPD Modeling and Dosing Considerations in Advanced Ovarian Cancer Patients Treated with Cisplatin-Based Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy. *AAPS J.* 2020;22:96. DOI: 10.1208/s12248-020-00489-2
24. Hansson EK, Ma G, Amantea MA, French J, Milligan PA, Friberg LE, *et al.* PKPD Modeling of Predictors for Adverse Effects and Overall Survival in Sunitinib-Treated Patients With GIST. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;2:e85. DOI: 10.1038/psp.2013.62
25. Austin PC. A Tutorial on Multilevel Survival Analysis: Methods, Models and Applications. *Int Stat Rev.* 2017;85:185-203.
26. Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. New York, NY: Springer; 2006.
27. Pignon T, Lacarelle B, Duffaud F, Guillet P, Durand A, Monjanel S, *et al.* Pharmacokinetics of high dose methotrexate in adult osteogenic sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;33:420-4.
28. Legido Perdices E, González Álvarez A, Borrás Almenar C, Albert Marí A, Porta Oltza B, Jiménez Torres NV. Individualización posológica de metotrexato a dosis altas en pacientes con osteosarcoma. Póster nº 750. Presentado en 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2010. Madrid.
29. Evans W, Crom WR, Stewart CF, Bowman WP, Chen CH, Abromowitch M, *et al.* Methotrexate systemic clearance influences probability of relapse in children with standard-risk acute lymphocytic leukaemia. *Lancet.* 1984;323:359-62.
30. Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, *et al.* Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1—cytotoxics. *Eur J Cancer.* 2014;50:2010-9.
31. Ramsey LB, Panetta JC, Smith C, Yang W, Fan Y, Winick NJ, *et al.* Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLCO1B1. *Blood.* 2013;121:898-904.
32. Radtke S, Zolk O, Renner B, Paulides M, Zimmermann M, Mörcke A, *et al.* Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2013;121:5145-53.
33. Beumer JH, Chu E, Allegra C, Tanigawara Y, Milano G, Diasio R, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105:598-613.
34. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, *et al.* Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2099-105.
35. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-Fluorouracil Area Under the Curve Versus Dose Relationship to Develop a Pharmacokinetic Dosing Algorithm for Colorectal Cancer Patients Receiving FOLFOX6. *The Oncologist.* 2012;17:296-302.
36. Beumer JH, Boisdron-Celle M, Clarke W, Courtney JB, Egorin MJ, Gamelin E, *et al.* Multicenter Evaluation of a Novel Nanoparticle Immunoassay for 5-Fluorouracil on the Olympus AU400 Analyzer. *Ther Drug Monit.* 2009;31:688-94.
37. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol.* 2017;28:2915-22.
38. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103:210-6.
39. Lunenburg CATC, Van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuyn-van Rhenen MH, De Boer-Veger NJ, Buunk AM, *et al.* Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:508-17.
40. Henricks LM, Lunenburg CATC, De Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, *et al.* DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19:1459-67.
41. Agencia Española del Medicamento. Nota de seguridad: Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa [Internet]. May 11, 2020 [accessed 06/23/2021]. Available at: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI\\_MUH\\_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x16990](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI_MUH_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x16990)
42. Groenland SL, Van Eerden RAG, Verheijen RB, Koolen SLW, Moes DJAR, Desar IME, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Oral Anticancer Drugs: The Dutch Pharmacology Oncology Group—Therapeutic Drug Monitoring Protocol for a Prospective Study. *Ther Drug Monit.* 2019;41:561-7.
43. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, *et al.* Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two – Targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2014;50:2020-36.
44. Groenland SL, Mathijssen RHJ, Beijnen JH, Huitema ADR, Steeghs N. Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75:1309-18.
45. Netherlands Trial Register NTR6866. Therapeutic drug monitoring for oral anticancer drugs [Internet]. Dec 2017 [accessed 09/06/2021]. Available at: <https://www.trialregister.nl/trial/6695>
46. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, Van Dyk M, Huisinga W, Michelet R, *et al.* Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77:441-64.
47. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:765-76.
48. Carton E, Noe G, Huillard O, Golmard L, Giroux J, Cessot A, *et al.* Relation between plasma trough concentration of abiraterone and prostate-specific antigen response in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Cancer.* 2017;72:54-61.
49. Rini BI, Garrett M, Poland B, Dutcher JP, Rixe O, Wilding G, *et al.* Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53:491-504.
50. Tsuchiya N, Igarashi R, Suzuki-Honma N, Fujiyama N, Narita S, Inoue T, *et al.* Association of pharmacokinetics of axitinib with treatment outcome and adverse events in advanced renal cell carcinoma patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33:suppl 7; abstract 506 [accessed 09/09/2021]. Available at: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.7\\_suppl.506](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.506)
51. Verheijen RB, Atrafi F, Schellens JHS, Beijnen JH, Huitema ADR, Mathijssen RHJ, *et al.* Pharmacokinetic Optimization of Everolimus Dosing in Oncology: A Randomized Crossover Trial. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:637-44.
52. Zhao YY, Li S, Zhang Y, Zhao HY, Liao H, Guo Y, *et al.* The relationship between drug exposure and clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Med Oncol.* 2011;28:697-702.
53. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, *et al.* Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood.* 2008;111:4022-8.

54. Rousselot P, Johnson-Ansah H, Huguet F, Legros L, Escoffre-Barbe M, Gardembas M, *et al.* Personalized Daily Doses of Imatinib By Therapeutic Drug Monitoring Increase the Rates of Molecular Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Final Results of the Randomized OPTIM Imatinib Study. *Blood* [Internet]. 2015 [accessed 09/09/2021];126:133. Available at: <https://ashpublications.org/blood/article/126/23/133/104854/Personalized-Daily-Doses-of-Imatinib-By>
55. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, *et al.* Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2009;27:3141-7.
56. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, Hutson TE, Carpenter C, Rajagopalan D, *et al.* Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;111:1-8.
57. Verheijen RB, Bins S, Mathijssen RHJ, Lolkema MP, Van Doorn L, Schellens JHM, *et al.*; on behalf of the Dutch Pharmacology Oncology Group. Individualized Pazopanib Dosing: A Prospective Feasibility Study in Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2016;22:5738-46.
58. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66:357-71.
59. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:305-25.
60. Madlensky L, Natarajan I, Tchu S, Pu M, Mortimer J, Flatt SW, *et al.* Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:718-25.
61. Ouellet D, Kassir N, Chiu J, Mouksassi MS, Leonowens C, Cox D, *et al.* Population pharmacokinetics and exposure-response of trametinib, a MEK inhibitor, in patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77:807-17.
62. Fleisher B, Ait-Oudhia S. A retrospective examination of the US Food and Drug Administration's clinical pharmacology reviews of oncology biologics for potential use of therapeutic drug monitoring. *Onco Targets Ther.* 2017;11:113-21.
63. Cartron G, Letestu R, Dartigeas C, Tout M, Mahé B, Gagez AL, *et al.* Increased rituximab exposure does not improve response and outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia after fludarabine, cyclophosphamide, rituximab. A French Innovative Leukemia Organization (FILO) study. *Haematologica.* 2018;103:e356e9. DOI: 10.3324/haematol.2017.182352
64. Paci A, Desnoyer A, Delahousse J, Blondel L, Maritaz C, Chaput N, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 1, monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers. *Eur J Cancer.* 2020;128:107-18. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.01.005
65. Le Louedec F, Leenhardt F, Marin C, Chatelut E, Evrard A, Ciccolini J. Cancer Immunotherapy Dosing: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Perspective. *Vaccines.* 2020;8:632; DOI: 10.3390/vaccines8040632
66. Desnoyer A, Broutin S, Delahousse J, Maritaz C, Blondel L, Mir O, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies. *Eur J Cancer.* 2020;128:119-28. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.01.003
67. Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, *et al.* Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 1998;9:995-1001.
68. Jäger U, Fridrik M, Zeilinger M, Heintel D, Hopfinger G, Burgstaller S, *et al.* Rituximab serum concentrations during immuno-chemotherapy of follicular lymphoma correlate with patient gender, bone marrow infiltration and clinical response. *Haematologica.* 2012;97:1431-8.
69. Tout M, Casasnovas O, Meignan M, Lamy T, Morschhauser F, Salles G, *et al.* Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a lymphoma Study Association report. *Blood.* 2017;129:2616-23.
70. Gibiansky E, Gibiansky L, Carlile DJ, Jamois C, Buchheit V, Frey N. Population pharmacokinetics of obinutuzumab (GA101) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and non-Hodgkin's lymphoma and exposure-response in CLL. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3:1-11. DOI: 10.1038/psp.2014.42
71. Nightingale G. Ofatumumab: a novel anti-CD20 monoclonal antibody for treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ann Pharmacother.* 2011;45:1248-55.
72. Caulet M, Lecomte T, Bouché O, Rollin J, Gouilleux-Gruart V, Azzopardi N, *et al.* Bevacizumab pharmacokinetics influence overall and progression-free survival in metastatic colorectal cancer patients. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55:1381-94.
73. Becher F, Ciccolini J, Imbs DC, Marin C, Fournel C, Dupuis C, *et al.* A simple and rapid LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of cetuximab: a GPCO-UNICANCER proof of concept study in head-and-neck cancer patients. *Sci Rep.* 2017;7:2714. DOI: 10.1038/s41598-017-02821-x
74. Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, Boisdron-Celle M, Piller F, Morel A, *et al.* Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6329-37.
75. Yang BB, Lum P, Chen A, Arends R, Roskos L, Smith B, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives on the clinical drug development of panitumumab. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:729-40.
76. Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwowski M, *et al.* Inhibitory effects of combinations of HER2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene.* 1999;18:2241-51.
77. González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Batista López JN, Ceballos tenza I, Ramos Díaz R, *et al.* Influence of anthropometric characteristics in patients with her2-positive breast cancer on initial plasma concentrations of trastuzumab. *Ann Pharmacother.* 2017;51:976-80.
78. Rocca A, Andreis D, Fedeli A, Maltoni R, Sarti S, Ceconetto L, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of pertuzumab in breast cancer therapy. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol.* 2015;11:1647-63.
79. Montillo M, Tedeschi A, Miqueleiz S, Veronese S, Cairoli R, Intropido L, *et al.* Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24:2337-42.
80. Mould DR, Baumann A, Kuhlmann J, Keating MJ, Weitman S, Hillmen P, *et al.* Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of alemtuzumab (Campath) in patients with chronic lymphocytic leukaemia and its link to treatment response. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:278-91.
81. Xu XS, Yan X, Puchalski T, Lonial S, Lokhorst HM, Voorhees PM, *et al.* Clinical implications of complex pharmacokinetics for daratumumab dose regimen in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101:721-4.
82. Dowell JA, Korth-Bradley J, Liu H, King SP, Berger MS. Pharmacokinetics of gemtuzumab ozogamicin, an antibodytargeted chemotherapy agent for the treatment of patients with acute myeloid leukemia in trial relapse. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:1206-14.
83. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, *et al.* Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363:1812-21.
84. Krop IE, Beeram M, Modi S, Jones SF, Holden SN, Yu W, *et al.* Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 Weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2698-704.
85. Besponsa: EPAR - Product Information [Internet] [accessed 09/08/2021]. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_en.pdf)
86. Lee KJ, Chow V, Weissman A, Tulpule S, Aldoss I, Akhtari M. Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1301-10.
87. Small EJ, Tchekmedyan NS, Rini BI, Fong L, Lowy I, Allison JP. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1810-5.
88. Wang E, Kang D, Bae KS, Marshall MA, Pavlov D, Parivar K. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Pharmacol.* 2014;54:1108-16.
89. Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in patients with solid tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6:58-66.
90. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, *et al.* Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunotherapy Cancer* 5, 43 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0242-5>
91. Libtayo: EPAR - Product information [Internet] [accessed 09/08/2021]. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf)
92. Stroh M, Winter H, Marchand M, Claret L, Eppler S, Ruppel J, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:305-12.
93. Kim ES. Avelumab: first global approval. *Drugs.* 2017;77:929-37.
94. Imfinzi: EPAR - product information [Internet] [accessed 09/08/2021]. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_en.pdf)
95. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:2273-80.
96. Kloos RQH, Pieters R, Jumelet FMV, De Groot-Krosman HA, Van den Bos C, Van der Sluis IM. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38:715-24.

97. Russell JA, Kangaroo SB. Therapeutic Drug Monitoring of Busulfan in Transplantation. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1936-49.
98. Kishimoto K, Hasegawa D, Irie K, Okada A, Nakamura S, Tamura A, *et al.* Pharmacokinetic analysis for model-supported therapeutic drug monitoring of busulfan in Japanese pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Pediatr Transplant.* 2020;24:e13696. DOI: 10.1111/ptr.13696
99. Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, *et al.* Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 – Cytotoxics. *Eur J Cancer.* 2014;50:2010-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.04.014
100. Barnett S, Kong J, Makin G, Veal GJ. Over a decade of experience with carboplatin therapeutic drug monitoring in a childhood cancer setting in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:256-62.
101. Bénèzet S, Guimbaud R, Chatelut E, Chevreau C, Bugat R, Canal P. How to predict carboplatin clearance from standard morphological and biological characteristics in obese patients. *Ann Oncol.* 1997;8:607-9.
102. Maillard M, Le Louedec F, Thomas F, Chatelut E. Diversity of dose-individualization and therapeutic drug monitoring practices of platinum compounds: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16:907-25.
103. Gerritsen-van Schieveen P, Royer B; Therapeutic drug monitoring group of the French Society of Pharmacology and Therapeutics. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of taxanes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011; 25:414-24.
104. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:61-8.
105. Hulshof EC, Deenen MJ, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Pre-therapeutic UGT1A1 genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: Ready for prime time. *Eur J Cancer.* 2020;141:9-20.
106. The Royal Dutch Pharmacists Association - Pharmacogenetics Working Group. Dutch guidelines [Internet] November 2018 update [accessed 09/08/2021]. Available at: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104951>
107. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient MA, *et al.*; Collective work by Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO-Uncancer); French Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx). UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29:219-37. DOI: 10.1111/fcp.12117



## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

# Monitorización farmacocinética proactiva y análisis farmacogenético en la enfermedad inflamatoria intestinal: Revisión sistemática

## Proactive therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic analysis in inflammatory bowel disease: A systematic review

Octavio Ballesta-López<sup>1,2</sup>, María Centelles-Oria<sup>1</sup>,  
María Remedios Marqués-Miñana<sup>1</sup>, Juan Eduardo Megías-Vericat<sup>1</sup>,  
José Luis Poveda-Andrés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Área del Medicamento, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. España.

## Autor para correspondencia

María Remedios Marqués-Miñana  
Servicio de Farmacia,  
Área del Medicamento  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe  
Avda. Fernando Abril Martorell, 106  
46026 Valencia. España.

Correo electrónico:  
marques\_mre@gva.es

Recibido el 30 de junio de 2021;  
aceptado el 26 de julio de 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11780

### Cómo citar este trabajo

Ballesta-López O, Centelles-Oria M, Marqués-Miñana MR, Megías-Vericat JE, Poveda-Andrés JL. Monitorización farmacocinética proactiva y análisis farmacogenético en la enfermedad inflamatoria intestinal: Revisión sistemática. *Farm Hosp.* 2021;45(Supl 1):556-63

## Resumen

**Objetivo:** El auge del desarrollo de los anticuerpos monoclonales supuso una revolución en la farmacoterapia de la enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La monitorización de niveles plasmáticos de estos fármacos biológicos de forma programada y anticipada a un posible fracaso clínico del tratamiento se conoce como monitorización farmacocinética proactiva. Además, recientemente se han puesto a punto nuevas técnicas para el análisis farmacogenético que pueden predecir la respuesta a estos tratamientos, incluso antes de ser administrados. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los posibles beneficios de la monitorización proactiva y del análisis farmacogenético de fármacos biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en términos de remisión clínica.

**Método:** Se buscó en las bases de datos Medline/PubMed, Embase y Cochrane library con los descriptores "Proactive drug monitoring", "biological drugs", "inflammatory bowel disease" y "pharmacogenetics". Se incluyeron únicamente ensayos clínicos aleatorizados publicados entre enero de 2015 y mayo de 2021, y se excluyeron las publicaciones cuyo

## Abstract

**Objective:** The rise in the development of monoclonal antibodies has brought about a revolution in the pharmacotherapy of inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). Systematic plasma concentrations monitoring of these biological drugs in anticipation of potential clinical failures of treatment is known as proactive therapeutic drug monitoring. New pharmacogenetic analysis techniques have recently been developed that can predict response to these treatments even before they are administered. The goal of this systematic review is to analyze the potential benefits of proactive therapeutic drug monitoring and of the pharmacogenetic analysis of biological drugs in inflammatory bowel disease patients in terms of clinical remission.

**Method:** A systematic search was performed in the MEDLINE/Pubmed, Embase and Cochrane library databases using the descriptors *proactive drug monitoring*, *biological drugs*, *inflammatory bowel disease* and *pharmacogenetics*. Only randomized clinical trials published between January 2015 and May 2021 were included; all articles whose main topic was not related to the topic were excluded by hand. The quality of the articles

## PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal; Monitorización farmacocinética; Análisis farmacogenético; Monitorización proactiva; Anticuerpos monoclonales; Inhibidores anti-TNF.

## KEYWORDS

Inflammatory bowel disease; Therapeutic drug monitoring; Pharmacogenetic testing; Proactive control; Monoclonal antibodies; TNF inhibitors.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

tema principal no era el de la búsqueda. La calidad de los artículos se evaluó mediante la escala de Jadad y además se evaluaron los riesgos de sesgo por la herramienta de la Colaboración Cochrane.

**Resultados:** Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron para la revisión 7 de las 228 referencias recuperadas. Casi todos los estudios coincidían en las variables clínicas medidas (índice de Harvey-Bradshaw en enfermedad de Crohn e índice de Mayo en colitis ulcerosa). Sólo en dos de los estudios incluidos la monitorización proactiva era superior a la reactiva o al no realizar ajustes de dosis guiados por niveles. No se encontraron ensayos clínicos con los criterios de búsqueda definidos acerca del análisis farmacogenético.

**Conclusiones:** Esta revisión muestra que los datos que apoyan el uso de la monitorización farmacocinética proactiva en enfermedad inflamatoria intestinal son limitados y de baja calidad. El análisis farmacogenético puede ser una herramienta útil para ofrecer a los pacientes el tratamiento más personalizado, pero son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados con mejor diseño para determinar el lugar de estas estrategias en la práctica clínica.

## Introducción

La terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) cambió radicalmente hace casi dos décadas con la irrupción de los anticuerpos monoclonales y, en concreto, de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), entre los que se encuentran: infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab y certolizumab pegol. Estos fármacos han permitido mejorar el control de la enfermedad, reducir el número de hospitalizaciones y cirugías, y finalmente mejorar la calidad de vida<sup>1,2</sup>. A pesar de estos beneficios, muchos de los pacientes tratados no responden al tratamiento durante la fase de inducción (fallo terapéutico primario), mientras que otros no responden en la fase de mantenimiento (fallo terapéutico secundario)<sup>3,4</sup>. Las causas que se encuentran detrás de estos fallos de respuesta no se conocen del todo bien, aunque parece que puedan ser provocados por cambios individuales en la farmacocinética y la farmacodinamia o en la inmunogenicidad de los fármacos<sup>3,5,6</sup>.

En paralelo al desarrollo de los fármacos anti-TNF, se han desarrollado herramientas para medir la concentración de fármaco en plasma, así como la concentración de anticuerpos antifármaco. La monitorización farmacocinética de niveles plasmáticos se ha ido implementando en el manejo del paciente con EII durante esta última década. Numerosos estudios han analizado qué concentraciones es necesario alcanzar en función de: a) el fármaco utilizado; b) la enfermedad; c) el momento de la terapia, para alcanzar la remisión clínica (RC) o la curación mucosa<sup>7</sup>.

Existen dos tipos de monitorización farmacocinética de niveles plasmáticos de los fármacos biológicos utilizados en EII en la práctica clínica: monitorización reactiva<sup>8</sup> y proactiva<sup>9</sup>. En la primera, que es la que se ha utilizado desde hace más tiempo, únicamente se extraen niveles de fármaco y anticuerpos cuando hay signos de fallo de tratamiento o de agravamiento de los síntomas con el objetivo de explicar si esa recaída es debida a concentraciones bajas de fármaco. En la segunda, se determinan los niveles plasmáticos de forma programada en un estadio de enfermedad quiescente para asegurar la dosificación óptima y mantener unas concentraciones dentro de un intervalo terapéutico y así poder anticipar los brotes de la enfermedad evitando el fallo de la terapia. Esto puede ser interesante en pacientes con factores de riesgo para un fallo de tratamiento (por ejemplo, tipos de enfermedad más grave y terapias previas con anti-TNF) o consecuencias más graves tras una pérdida de respuesta (como necesidad de cirugía).

En los últimos años, las nuevas plataformas de análisis farmacogenético automatizadas, así como de *microarrays*, de estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) o plataformas de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) han permitido descubrir varios polimorfismos que pueden predecir la respuesta del paciente a los anti-TNF en el momento del diagnóstico antes incluso de que sea considerado candidato para recibir el fármaco biológico<sup>10</sup>. A día de hoy, su uso todavía no se ha generalizado en la práctica clínica habitual.

El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los posibles beneficios de la monitorización proactiva y del análisis farmacogenético de fármacos biológicos en pacientes con EII en términos de remisión clínica.

was assessed using the Jadad scale and risk of bias was assessed using the Cochrane Collaboration tool.

**Results:** After applying inclusion and exclusion criteria, seven of the 228 retrieved articles were selected for review. Almost all the studies measured the same clinical variables (Harvey-Bradshaw index for Crohn's disease and Mayo score for ulcerative colitis). Only in two of the included studies was proactive therapeutic drug monitoring superior to reactive monitoring- or no level-guided dose adjustments. No pharmacogenetic analyses were found that met the criteria defined.

**Conclusions:** This review shows that the data supporting the use of proactive therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease is limited and of low quality. Although pharmacogenetic analysis can be a useful tool for personalizing treatment, further and better designed randomized clinical trials are needed to determine the role of proactive drug monitoring strategies in clinical practice.

## Métodos

### Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Esta revisión sistemática fue realizada por dos revisores independientes<sup>11</sup> siguiendo los ítems de publicación de las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Se consultaron las siguientes bases de datos: Pub/Med, EMBASE y el registro Cochrane Central. La última búsqueda se realizó el día 30 de mayo de 2021.

La selección de los estudios fue realizada por los dos autores independientemente. En caso de desacuerdo, un tercer revisor decidió.

Para definir los términos de búsqueda se empleó el *Medical Subject Headings* (MeSH) desarrollado por la U.S. National Library of Medicine. Se consideraron adecuados como descriptores MeSH "inflammatory bowel disease", "crohn's disease" y "ulcerative colitis". La ecuación final de búsqueda final se desarrolló mediante la utilización de conectores booleanos para su empleo en la base de datos Medline/PubMed, quedando de la siguiente forma: (IBD [tiab] OR inflammatory bowel disease [Mesh] OR crohn's disease [Mesh] OR ulcerative colitis [Mesh]) AND (proactive [tiab] AND (therapeutic drug monitoring [tiab] OR TDM [tiab] OR drug monitoring [tiab]) AND (infliximab [tiab] OR adalimumab [tiab] OR certolizumab pegol [tiab] OR golimumab [tiab] OR vedolizumab [tiab] OR ustekinumab [tiab])). Para la búsqueda de artículos relacionados con el análisis farmacogenético en EII se realizó una búsqueda manual.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados entre enero de 2015 y mayo de 2021 en inglés o español que cumplieran los siguientes criterios: 1) Estudios que compararon la estrategia de monitorización farmacocinética proactiva respecto a la reactiva (o no monitorización) en pacientes con EII, y 2) estudios que analizaron el análisis farmacogenético como predictor de respuesta clínica.

### Criterios de exclusión

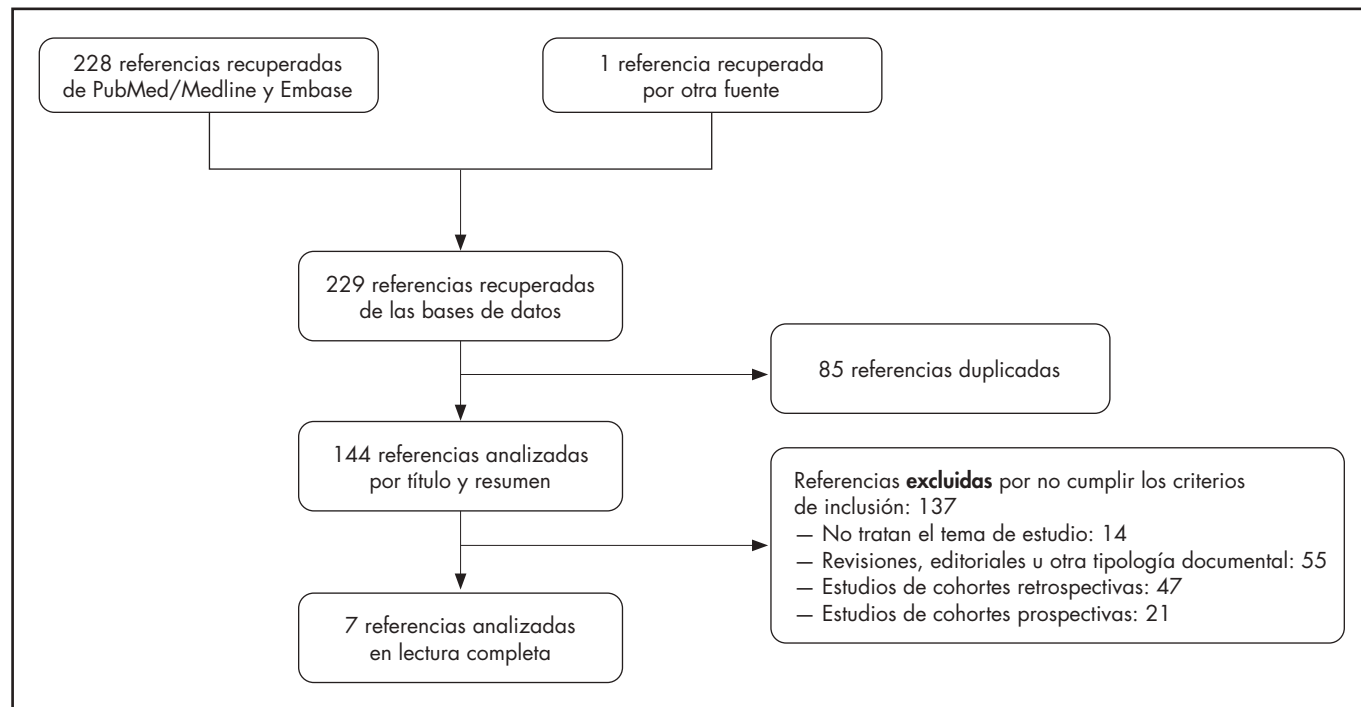
Se excluyeron del análisis estudios cuyo tema principal no era el de la búsqueda, además de estudios observacionales, revisiones u otros diseños diferentes de los ECA.

### Calidad metodológica

Se evaluó la calidad metodológica de los estudios a través de la escala de Jadad, herramienta de lectura crítica de cinco preguntas relacionadas con el diseño de los ensayos clínicos que confiere una puntuación que clasifica el estudio como de baja calidad si ésta es inferior a 3 puntos, considerando como riguroso un ensayo clínico aleatorizado de 5 puntos<sup>12</sup>.

Se utilizó también la evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para establecer la validez interna de los ensayos incluidos<sup>13</sup>.

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos.



## Extracción de los datos

De los estudios seleccionados se extrajeron los siguientes datos: diseño del estudio, número de pacientes, edad media o mediana de los pacientes, intervención terapéutica, pauta de dosificación y objetivo principal.

## Resultados

La búsqueda primaria obtuvo 228 citas de las bases de datos y revistas. La búsqueda secundaria obtuvo una cita (Figura 1). El acuerdo en la selección de los estudios entre los revisores fue excelente ( $\kappa = 0,97$ ).

La estrategia de búsqueda en las distintas bases de datos obtuvo un total de 228 referencias. Después de la primera revisión de duplicidad se obtuvieron 143 estudios, y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 14 fueron rechazados por no ajustarse al tema de la revisión, 55 por no cumplir los criterios de inclusión al tratarse de revisiones, editoriales y otra tipología documental, 68 eran estudios observacionales. Finalmente, se analizaron en lectura completa 7 estudios (Figura 1). No se encontró ningún ECA relacionado con el análisis farmacogenético.

Al evaluar la calidad de los artículos seleccionados a través de la escala de Jadad, las puntuaciones oscilaron entre 1 y 5 puntos, con una

mediana de 2 puntos (Tabla 1). La mayoría de los ensayos clínicos incluidos (71,4%) eran ensayos abiertos<sup>14-18</sup>, por lo que obtuvieron una puntuación de 2 (calidad metodológica baja). Tras la evaluación de los ECA, se consideró que dos tenían bajo riesgo de sesgo<sup>19,20</sup> (Figura 2).

Todos los datos relevantes de cada trabajo se resumieron en la tabla 2.

La población en estudio de los diferentes estudios fue bastante homogénea, excepto uno de los estudios, que fue exclusivo en población pediátrica<sup>17</sup>. Casi la totalidad de los estudios coincidían en las variables clínicas medidas. Los fármacos utilizados en los ensayos incluidos fueron IFX y ADA. La concentración objetivo a alcanzar en los estudios ha sido de entre 3 y 8  $\mu\text{g/ml}$  para IFX y entre 5 a 10  $\mu\text{g/ml}$  para ADA. La duración media de los ensayos fue de 53 semanas en la mayoría de los ECA.

## Monitorización farmacocinética proactiva frente a reactiva

En el ensayo TAXIT se incluyeron 251 pacientes (173 con enfermedad de Crohn [EC] y 78 con colitis ulcerosa [CU]) que fueron aleatorizados para recibir IFX dosificado según la clínica de los pacientes ( $n = 123$ ) o basado en una concentración valle objetivo ( $n = 128$ ). El objetivo principal fue la RC

Tabla 1. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos mediante la escala de Jadad

Estudio	P1* (0/1)	P2* (0/1)	P3* (0/1)	P4** (+1/-1)	P5**(+1/-1)	Puntuación final
Vande Casteele <i>et al.</i> (2015) <sup>18</sup>	1	0	1	+1	-1	2
D'Haens <i>et al.</i> (2018) <sup>20</sup>	1	1	1	+1	+1	5
Assa <i>et al.</i> (2019) <sup>17</sup>	1	0	1	+1	-1	2
Colombel <i>et al.</i> (2020) <sup>19</sup>	1	1	1	+1	+1	5
Bossuyt <i>et al.</i> (2020) <sup>16</sup>	1	0	0	+1	-1	1
Strik <i>et al.</i> (2021) <sup>15</sup>	1	0	1	+1	-1	2
Syversen <i>et al.</i> (2021) <sup>14</sup>	1	0	1	+1	-1	2

**Puntuación** = \*0: no; 1: sí; \*\*-1: no; 1: sí. **Abreviaturas:** P1: ¿El estudio fue aleatorizado?; P2: ¿El estudio fue doble ciego?; P3: ¿Existe una descripción de las pérdidas y retiradas del estudio?; P4: ¿El método de generación de la secuencia de aleatorización fue descrito y apropiado?; P5: ¿El método de ciego fue descrito y apropiado? Si la puntuación es < 3, el ensayo clínico se considera de baja calidad.

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo.

	Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegado de los participantes y del personal (sesgo de ejecución)	Evaluación ciega de resultados (sesgo de detección)	Datos de resultado incompletos (sesgo de retirada)	Información selectiva (sesgo de información)	Otros sesgos
Asa <i>et al.</i> (2019)	+	+	-	-	+	+	?
Bossuyt <i>et al.</i> (2020)	+	+	-	-	-	+	?
Colombel <i>et al.</i> (2020)	+	+	+	+	+	+	?
D'Haens <i>et al.</i> (2018)	+	+	+	+	+	+	?
Strik <i>et al.</i> (2021)	+	+	-	-	+	+	?
Syversen <i>et al.</i> (2021)	+	+	-	-	+	+	?
Vande Casteele <i>et al.</i> (2015)	+	+	-	-	+	+	?

(índice de Harvey-Bradshaw [IHB]  $\leq 4$  para EC e índice Mayo [IM]  $\leq 2$  para CU) y la remisión bioquímica (proteína C reactiva  $\leq 5$  mg/l) un año después de la fase de optimización, que consistía en alcanzar concentraciones de IFX de 3-7  $\mu\text{g/ml}$ . Los pacientes incluidos se encontraban en la fase de mantenimiento al menos 14 semanas y con RC estable (respondedor total o parcial). El 74% de los pacientes del grupo de dosificación basado en concentraciones valle tuvo niveles de IFX de 3-7  $\mu\text{g/ml}$  frente al 57% del grupo de dosificación basado en la clínica ( $p < 0,001$ ). Lograron la RC y remisión bioquímica 81 pacientes (66%) y 88 pacientes (69%) ( $p = 0,686$ ) en el grupo de pacientes dosificado según la clínica y en el grupo de pacientes dosificado según los niveles, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos ramas de tratamiento con EC o CU<sup>18</sup>.

En el ensayo TAILORIX, se comparó un aumento proactivo de la dosis de IFX basado en síntomas, biomarcadores y/o niveles valle medidos con frecuencia (grupos de intensificación de dosis 1 y 2 [DIS1 y DIS2] con diferente pauta de aumento de dosis) frente al manejo convencional sintomático (grupo control). Se aleatorizaron 122 pacientes que no habían recibido tratamiento con EC en tres grupos que recibirían tratamiento con IFX cada 8 semanas desde la semana 14 hasta la 54. El objetivo principal del estudio fue determinar la proporción de pacientes con RC sin esteroides (Crohn's Disease Activity Index [CDAI]  $< 150$ ) entre la semana 22 hasta la 54 asociada a curación endoscópica (ausencia de úlceras) en la semana 54 y sin cirugía para resección intestinal o absceso ni nueva fístula. Los valores de CDAI alcanzados fueron similares en los tres grupos (DIS1, DIS2 y control): 33%, 27% y 40% ( $p = 0,5$ ). La limitación principal fue el bajo poder estadístico debido al reducido número de pacientes por grupo. En este estudio, el aumento de la dosis de IFX basado en una combinación de síntomas, biomarcadores y/o las concentraciones séricas del fármaco no fueron superiores al aumento de la dosis basado solo en los síntomas<sup>20</sup>.

En el ensayo PAILLOT, se estudió si la monitorización proactiva se asociaba con mayores tasas de RC en pacientes pediátricos menores de 18 años con EC tratados con ADA. El objetivo principal del estudio era la RC libre de corticoides (Pediatric Crohn's Disease Index [PCDAI]  $< 10$  puntos) en todas las visitas desde la semana 8 a la 72. El estudio comparó un grupo con monitorización proactiva de niveles ( $n = 38$ ) con otro grupo de monitorización reactiva ( $n = 40$ ). En el primero, las concentraciones se midieron en las semanas 4 y 8 y después cada 2 meses hasta el final del estudio. La concentración objetivo a alcanzar era de 5  $\mu\text{g/ml}$ . Se determinaron anticuerpos antiadalimumab en pacientes con niveles inferiores a 0,3  $\mu\text{g/ml}$ . En el grupo de monitorización reactiva únicamente se solicitaban niveles si había signos de fallo de respuesta. La concentración de ADA fue mayor en el grupo de monitorización proactiva (7,1  $\mu\text{g/ml}$  versus 6,2  $\mu\text{g/ml}$ ;  $p = 0,001$ ), 31 pacientes (82%) alcanzaron PCDAI  $< 10$  puntos en el grupo de monitorización proactiva frente a 19 (48%) en el grupo de monitorización reactiva ( $p = 0,002$ ). En la semana 72, 33 pacientes (87%) del grupo de monitorización proactiva habían recibido intensificación de ADA frente a 24 (60%) ( $p = 0,001$ ) en el grupo de monitorización reactiva<sup>17</sup>.

Colombel *et al.*, en el estudio SERENE-UC, estudiaron un régimen de altas dosis de ADA (40 mg cada semana) frente a régimen estándar de ADA (40 mg cada 2 semanas) en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave. Tras finalizar la inducción en la semana 8, los pacientes se aleatorizaron 2:2:1 a 40 mg de ADA cada semana, 40 mg cada 2 semanas y a un brazo exploratorio de 40 mg con monitorización farmacocinética para ajustar las dosis de ADA durante el mantenimiento según la monitorización proactiva (para conseguir niveles  $> 10$   $\mu\text{g/ml}$ ) y a la sintomatología (sangrados rectales  $\geq 1$ ). El objetivo principal fue la tasa de RC en la semana 52 en respondedores en la semana 8. En la semana 52, la tasa de RC fue de 39,5% para los pacientes tratados con ADA semanal, 29% para los pacientes con ADA cada 2 semanas y 36,5% para los pacientes con ADA dosificado según la monitorización<sup>19</sup>.

En el estudio de Bossuyt *et al.*, se comparó una estrategia de monitorización proactiva ( $n = 115$ ) basada en algoritmo con una estrategia de monitorización reactiva ( $n = 72$ ) con IFX. El objetivo principal fue evaluar la tasa de fallo a la terapia. El objetivo secundario fue la RC entre los 6 y 12 meses tras iniciar el estudio. Tras un año, el fallo del tratamiento en el grupo de monitorización proactiva fue de 19% versus 10% ( $p = 0,08$ ) en el grupo reactivo. Las tasas de RC fueron similares en ambos grupos (75% versus 83%;  $p = 0,17$ )<sup>6</sup>.

En el estudio PRECISION, se aleatorizaron a 80 pacientes (EC y CU) en RC (IM  $\leq 2$  e IHB  $\leq 4$ ) tras al menos 14 semanas de IFX para recibir IFX ajustado por estimación farmacocinética bayesiana (EB) para mantener niveles valle  $> 3$   $\mu\text{g/ml}$  o para continuar con el tratamiento sin ajustes de dosis y/o de intervalo de dosificación. Tras un año de ensayo, 28/32 (88%) de los pacientes del grupo de EB estaban en RC frente a 25/39 (64%) de los pacientes del grupo control ( $p = 0,017$ ), pero no se observaron diferencias en la mediana de niveles de IFX (3,8  $\mu\text{g/ml}$  en el grupo EB versus 2,9  $\mu\text{g/ml}$  en el grupo control;  $p = 0,563$ ). La mediana de niveles de calprotectina fecal fue significativamente menor en los pacientes del grupo de EB que en el control (47  $\mu\text{g/g}$  versus 144  $\mu\text{g/g}$ ;  $p = 0,031$ )<sup>15</sup>.

El ensayo NOR-DRUM evaluó si la monitorización farmacocinética proactiva durante la inducción mejoraba la eficacia al tratamiento en comparación con la terapia estándar de IFX sin monitorización en enfermedades inmunomediadas crónicas (entre ellas la EC y la CU) tratadas con IFX. Se trata de un ECA abierto de 38 semanas de duración cuyo objetivo principal ha sido evaluar la tasa de RC en la semana 30. A los pacientes incluidos en el brazo de terapia estándar se les extrajeron muestras para determinar IFX, pero sólo fueron evaluados por parámetros clínicos. La tasa de RC se definió por un IM  $\leq 2$  para CU y un IHB  $\leq 4$  para EC. En pacientes con CU la tasa de RC fue de 64,1% en el grupo monitorizado proactivamente frente a 70,7% en el grupo de terapia reactiva. En pacientes con EC esta tasa fue de 58,6% en el grupo con monitorización proactiva frente a 60,7% del grupo de terapia reactiva, no existiendo diferencias significativas para ambos grupos<sup>14</sup>.

## Análisis farmacogenético

En los últimos años, la evaluación de marcadores genéticos asociados a la eficacia y la tolerancia de los fármacos biológicos está cobrando especial relevancia en esta patología. En este bloque no se encontraron



**Tabla 2.** Ensayos clínicos aleatorizados sobre monitorización farmacocinética proactiva

Estudio (año)	Diseño	Fármaco	Intervención clínica	IMod concomitante (AZA, 6-MP, MTX)	N	Edad, media (DE) Mediana (rango)	Resultados de la variable principal
Vande Castele et al. (2015) <sup>18</sup>	ECA, abierto, 52S, Fase IV 2011-002061-38 (TAXIT)	IFX	MR basada en síntomas  MP para mantener niveles entre 3-7 µg/ml	7 (5,7%)  6 (4,7%)	EC: 82 y CU: 41  EC: 91 y CU: 37	42,0 (32,0-48,0)  41,0 (30,0-50,3)	RC 1 año tras optimización  MR: 81/123 (66%). En EC 55% y en CU 88% vs MP 88/128 (69%) RAR 2,9% (IC 95%: -8,7 a 14,5) (p = 0,686). En EC 63% RAR 7,8% IC 95% [-6,9 a 22,4] (p = 0,353) y en CU 84% RAR -4,0% (IC 95%: -19,6 a 11,5) (p = 0,748)
D'Haens et al. (2018) <sup>20</sup>	ECA, doble ciego, fase IV, 54S NCT01442025 (TAILORIX)	IFX	DIS1: Aumento de dosis 2,5 mg/kg, como máximo dos veces hasta una dosis máxima de 10 mg/kg (según algoritmo propio)  DIS2: Aumento de dosis 5 mg/kg, como máximo una vez y hasta dosis máxima de 10 mg/kg (según algoritmo propio)  Control: Aumento de dosis de 5 a 10 mg/kg si CDAI > 220 en la visita actual o CDAI entre 150 y 220 en las dos semanas anteriores a la visita actual	122 (100%)	EC: 45  EC: 37  EC: 40	29,1 (22,7-44,5)  30,2 (24,0-47,6)  28,7 (21,5-39,9)	RC sin esteroides (CDAI < 150) desde S22 hasta la S54 + curación endoscópica en la S54  DIS1: 33% vs DIS2: 27% vs Control: 40% (p = 0,5)  DIS1 vs control RAR -6,7% (IC 95%: -27,2 a 13,8)  DIS2 vs control RAR -13% (IC 95%: -33,8 a 7,9%)
Assa et al. (2019) <sup>17</sup>	ECA, fase IV, abierto, 72S NCT02256462 (PAILOT)	ADA	MR  MP para mantener niveles de > 5 µg/ml	17 (43%)  17 (45%)	40  38	14,6 (2,6)  14,0 (2,6)	RC (PCDAI < 10) desde S8 a S72 sin corticoides  MR: 19/40 (48%) vs MP 31/38 (82%) RAR: 34,1% (IC 95%: 14,3 a 53,9) (p = 0,002)
Colombel et al. (2020) <sup>19</sup>	ECA, doble ciego, fase III, 52 semanas, NCT02065622 (SERENE-UC)	ADA	TE 40 mg CS 40 mg C2S  MP para mantener niveles >10 µg/ml	ND	151 (CU)	ND	RC en S52 en respondedores en S8  TE  40 mg CS: 39,5% (1) 40 mg C2S: 29,0% (2) MP: 36,5% RAR (1) -3,0% (IC 95%: -16,4 a 10,5) RAR (2): 7,5% (IC 95%: -5,7 a 20,7)
Bossuyt et al. (2020) <sup>16</sup>	ECA, abierto, fase IV, 52S NCT04775732	IFX	CP para mantener niveles entre 3-7 µg/ml  CR	ND	115  72*	ND	RC entre 6 m y 12 m  CP 75% vs CR 83% RAR -8,6% (IC 95%: -20,3 a 3,2) (p = 0,17)
Strik et al. (2021) <sup>15</sup>	ECA, fase IV, abierto, 52S NCT02453776 (PRECISION)	IFX	TE 5 mg/kg C8S  MP 1-10 mg/kg y el intervalo C4S-C12S	17 (42,5%)  15 (37,5%)	EC: 33; CU: 7  EC: 33; CU: 7	37 (25-52)  38 (29-51)	RC tras un 1 año  TE: 25/39 (64%). En EC: 63,6% y en CU 71,4% vs MP: 28/32 (88%) RAR: -23,4% (-42,3 a -4,5) (p = 0,017). En EC: 90,9% RAR 27,3% (IC 95%: 8,2% a 46,4%) (p = 0,008) y en CU: 85,7% RAR 14,3% (IC 95%: -28,0 a 56,6) (p = 0,515)

**Tabla 2 (cont.).** Ensayos clínicos aleatorizados sobre monitorización farmacocinética proactiva

Estudio (año)	Diseño	Fármaco	Intervención clínica	IMod concomitante (AZA, 6-MP, MTX)	N	Edad, media (DE) Mediana (rango)	Resultados de la variable principal
Syversen <i>et al.</i> (2021)	ECA, abierto, 38S NCT03074656 (NOR-DRUM)	IFX	TE: 5 mg/kg en S0, S2 y S6 y después C8S. Ajustes según parámetros clínicos	14 (50%) (EC) 17 (41%) (CU)	EC:28; CU:41	EC: 41,0 (11,5) CU: 41,3 (16,2)	RC a las 30S
		MP	5 mg/kg en S0 y después se ajusta dosis en función de los niveles con un algoritmo propio	23 (79%) (EC) 15 (38%) (CU)	EC:29; CU: 39	EC: 35,4 (11,0) CU 38,8 (14,5)	TE: EC: 17/28 (60,7%) y CU: 29/41 (70,7%) vs MP EC: 17/29 (58,6%) ( $p > 0,05$ ) DA (IC 95%): 4,7 (-21,1 a 30,4) CU: 25/39 (64,1%) ( $p > 0,05$ ) DA (IC 95%): 4,9 (-15,6 a 25,5)

ADA: adalimumab, AZA: azatioprina; C2S: cada 2 semanas; C6S: cada 6 semanas; C8S: cada 8 semanas; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CR: cohorte reactiva; CP: cohorte proactiva; CS: cada semana; CU: colitis ulcerosa; DA: diferencia ajustada; EC: enfermedad de Crohn; ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IFX: infliximab; IHB: índice de Harvey-Bradshaw; IM: índice de Mayo; IMod: inmunomodulación; m: meses; 6-MP: 6-mercaptopurina; MP: monitorización proactiva; MR: monitorización reactiva; MTX: metotrexato; N: población de la cohorte; ND: no disponible; PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index; PCR: proteína C reactiva; RAR: reducción absoluta del riesgo; RC: remisión clínica; S: semana; TE: terapia estándar.

\*EC: 135 y CU: 51 en global.

estudios aleatorizados, únicamente dos estudios de cohortes que no cumplían criterios de inclusión.

## Discusión

En la presente revisión se han recopilado los ensayos clínicos relativos a la monitorización farmacocinética proactiva, así como los avances en análisis farmacogenético en EII.

Sólo en 2 de los estudios incluidos la monitorización proactiva era superior a la reactiva o al no realizar ajustes de dosis guiados por niveles<sup>15,17</sup>. A pesar de estos resultados, conviene recordar que el primer estudio utilizaba IFX en pacientes adultos, mientras que el otro utilizaba ADA en pacientes pediátricos, por lo que no se puede extraer ninguna conclusión conjunta. El estudio de Strik *et al.*<sup>15</sup> es el único de los que se han incluido que utilizan la estrategia de estimación bayesiana con modelo farmacocinético poblacional para alcanzar el nivel elegido. Estos sistemas no sólo permiten incluir datos relacionados con los pacientes, sino también factores que influyen la farmacocinética de estos fármacos (dosis y concentraciones previas, niveles de anticuerpos antifármaco, etc.). Se trata por tanto de una herramienta adecuada para individualizar la dosificación.

En 2017 se publicaron las recomendaciones de la American Gastroenterological Association<sup>21</sup>, que únicamente recomendaban la monitorización reactiva en pacientes con EII activa tratados con fármacos anti-TNF. No se recomendó la monitorización proactiva al no disponer de suficiente información. Desde entonces, las guías publicadas por otras sociedades científicas<sup>22,23</sup> no han emitido nuevas recomendaciones, probablemente por la ausencia de estudios de calidad en grandes cohortes que aporten resultados concluyentes. Borren *et al.* evaluaron recientemente si los niveles de IFX medidos en un contexto de RC y remisión endoscópica predecían la pérdida de respuesta en un periodo de seguimiento de 2 años. No se observaron diferencias entre los niveles de los pacientes que perdieron respuesta de los que no lo hicieron<sup>24</sup>. A pesar de la incertidumbre, parece apropiada la realización de niveles de fármacos biológicos en este ámbito, ya que la personalización del tratamiento sí permite un ahorro económico que radica en la optimización de las dosis administradas<sup>25,27</sup>.

Por otro lado, un panel de expertos recomendó en 2019 la monitorización proactiva para los anti-TNF en EII al finalizar la fase de inducción y al menos una vez en el periodo de mantenimiento. En los pacientes con fallo de respuesta primario o secundario se recomendaba una estrategia de monitorización reactiva. Para los nuevos fármacos en EII (por ejemplo, vedolizumab y ustekinumab) puede ser apropiada la monitorización proactiva al final de la fase de inducción y la reactiva en un fallo de respuesta secundario, a pesar de que la evidencia de esto es todavía muy limitada<sup>4</sup>.

En este sentido, cabe destacar el estudio de Papamichael *et al.*, que mostró que la monitorización proactiva era superior la reactiva en pacientes

en tratamiento con ADA<sup>20</sup>. De igual manera, la monitorización proactiva de IFX demostró que era superior a la reactiva cuando se comparaba con una cohorte retrospectiva<sup>28</sup>. Es conveniente destacar que la mayoría de la información disponible en la literatura proviene de estudios de cohortes observacionales con IFX, mientras que los datos con ADA son escasos. Syed *et al.* observaron tanto para IFX como ADA que la monitorización proactiva era superior a la reactiva (odds ratio [OR]: 4,76; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,65-13,67;  $p = 0,0019$ ) y al grupo control [OR: 6,10; IC 95%: 2,19-17,02;  $p = 0,0002$ ] para alcanzar la persistencia en el tratamiento a un año<sup>29</sup>.

Recientemente, Giráldez-Montero *et al.* revisaron las estrategias de monitorización farmacocinética de los anti-TNF, así como el uso de métodos de dosificación individualizada en EII. No se describieron los criterios de inclusión ni los criterios de exclusión de los estudios relacionados con las estrategias de monitorización farmacocinética, y se seleccionaron tanto estudios aleatorizados como estudios observacionales. Concluyeron que existe una tendencia de uso de la monitorización proactiva frente a la reactiva al presentar una mayor duración de respuesta al tratamiento y menores tasas de recaídas y discontinuaciones, aunque también destacaron que la evidencia disponible todavía era muy limitada y de baja calidad<sup>30</sup>.

La realización de pruebas genéticas previas al inicio de un tratamiento con fármacos biológicos en EII puede suponer un paso más en la individualización del tratamiento, con las consiguientes ventajas: 1) Aumento de la seguridad del tratamiento, 2) aumento de la efectividad, y 3) ahorro económico para los sistemas de salud.

Uno de los hallazgos de mayor relevancia ha sido el descubrimiento en el estudio prospectivo PANTS, realizado en 1.240 pacientes que no habían recibido tratamiento, de la asociación entre el locus *HLA-DQA1\*05* (rs2097432) con una mayor tasa de inmunogenicidad (hazard ratio (HR) 1,90; IC 95%:1,60-2,25;  $p < 0,001$ ) y de desarrollo de anticuerpos anti-infliximab y adalimumab. Se observaron tasas más altas de inmunogenicidad al año (92%) en los pacientes tratados con IFX en monoterapia y portadores del haplotipo *HLA-DQA1\*05*, mientras que las tasas más bajas se constataron en los pacientes tratados con ADA en combinación con un inmunomodulador y que no portaban ese alelo<sup>31</sup>.

En otro estudio retrospectivo, de 252 pacientes con EII, el haplotipo *HLA-DQA1\*05* incrementó significativamente el riesgo de formación de anticuerpos anti-infliximab (HR 7,29; IC 95% 2,97-17,191;  $p < 0,001$ ) de forma independiente a la edad, el sexo, el peso y el uso de inmunomoduladores, factores conocidos que afectan a la eliminación de los anticuerpos monoclonales. Se estimó que la terapia combinada con inmunomoduladores reduce el riesgo de inmunogenicidad en portadores y no portadores en un 38% (HR 0,62; IC 95%: 0,30-1,28)<sup>32</sup>.

En un estudio GWAS se identificaron variantes genéticas en el locus *CD96* (rs9828223;  $p < 0,001$ ) asociadas con la inmunogenicidad y con el fallo en la respuesta clínica<sup>33</sup>.

Por otro lado, un estudio holandés que describe el desarrollo de un test genético que incluye diversos polimorfismos (entre ellos *HLA-DQA1\*05*, *TPMT*, *NUDT15*) asociados con inmunogenicidad de anti-TNF o con efectos tóxicos de las tiopurinas (por ejemplo, mielosupresión o pancreatitis)<sup>34</sup>. Todo esto supone un gran potencial para investigar en otras disciplinas en las que IFX juega un papel clave en los algoritmos de tratamiento (por ejemplo, reumatología). También pueden ser relevantes los resultados del estudio INHERIT (NCT04109300), que pretende explorar el valor prospectivo de la determinación del haplotipo *HLA-DQA1\*05* en pacientes de EI que pueden ser candidatos a tratamiento con IFX. Esto podría servir para incluir la determinación del haplotipo *HLA-DQA1\*05* de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF<sup>35</sup>.

Las limitaciones de esta revisión radican en las diferencias en el diseño, la población, los fármacos estudiados, la escala de actividad de la enfermedad o el momento de análisis (inducción o mantenimiento) de los diferentes ECA incluidos. Esta heterogeneidad ha impedido poder realizar análisis conjuntos de los resultados de los diversos ECA. Por ello, persiste todavía la necesidad de ECA prospectivos con diseños más homogéneos y con mayor número de pacientes para analizar los beneficios de la monitorización proactiva de fármacos biológicos en pacientes con EI.

En conclusión, la monitorización farmacocinética permite ajustar de forma individualizada el tratamiento con fármacos biológicos en los pacien-

tes con EI. La evidencia disponible todavía es limitada y de baja calidad, por lo que no es posible de momento asegurar que una estrategia proactiva sea superior a la reactiva. Por otro lado, el reciente desarrollo de técnicas de análisis farmacogenético podría permitir seleccionar *a priori* qué pacientes pueden obtener un beneficio mayor con una terapia concreta en función de su genotipo. Con más datos disponibles, la combinación de ambas estrategias puede suponer una auténtica transformación en el manejo del paciente con EI. Es esencial que el farmacéutico juegue un papel clave en este sentido formando parte del equipo de la unidad de EI.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

Queremos agradecer al grupo PKGen de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria por invitarnos a participar con este trabajo al número especial farmacoterapia personalizada en la práctica clínica.

## Conflicto de interés

Sin conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD. Novel and Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:651415. DOI: 10.3389/fphar.2021.651415
2. Klenske E, Bojarski C, Waldner M, Rath T, Neurath MF, Atreya R. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819856865. DOI: 10.1177/1756284819856865
3. Papamichael K, Vande Castele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic Drug Monitoring during Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1510-5. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001231
4. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Castele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1655-68.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.037
5. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):24-30. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.002
6. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: Evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):182-97. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000202
7. Van den Berghe N, Gils A, Thomas D. Achieving Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Diseases: Which Drug Concentrations Need to Be Targeted? *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(5):945-54. DOI: 10.1002/cpt.1609
8. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):302-10. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000536
9. Mitrev N, Vande Castele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al.; IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11-12):1037-53. DOI: 10.1111/apt.14368
10. Di Paolo A, Arrigoni E, Luci G, Cucchiara F, Danesi R, Galimberti S. Precision Medicine in Lymphoma by Innovative Instrumental Platforms. *Front Oncol*. 2019;9:1417. DOI: 10.3389/fonc.2019.01417
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
13. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Versión 5.1.0. 2011; 639 p.
14. Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Sandanger Ø, Sexton J, Olsen IC, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy during Infliximab Induc-
- tion on Disease Remission in Patients with Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(17):1744-54. DOI: 10.1001/jama.2021.4172
15. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, Van den Brande JMH, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(2):145-54. DOI: 10.1080/00365521.2020.1856405
16. Bossuyt P, Claeys S, D'haens S, Hoefkens E, Strubbe B, Marichal D, et al. Ultra-proactive therapeutic drug monitoring based on point-of-care testing of infliximab is not superior to reactive drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease: 1 year results of a pragmatic clinical trial. *United Eur Gastroenterol J*. 2020;8(8 Suppl):32. DOI: 10.1177/2050640620927344
17. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. 2019;157(4):985-96.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.003
18. Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-9.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031
19. Colombel JF, Panés J, D'Haens G, Schreiber S, Panaccione R, Peyrin-Biroulet L, et al. Higher vs. standard adalimumab maintenance regimens in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the SERENE-UC maintenance study. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(Suppl 1):S001-S001. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz203.000
20. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343-51.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.004
21. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3):827-34. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.032
22. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(1):4-22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz180
23. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
24. Borren NZ, Paulides E, Frinck JL, Olson RN, Willrich MAV, Van der Woude CJ, et al. Infliximab Trough Levels Are Not Predictive of Relapse in Patients with IBD in Endoscopic Remission: A Multicenter Cohort Study. *Dig Dis Sci*. 2020;1:3. DOI: 10.1007/s10620-020-06645-0

25. Yao J, Jiang X, You JHS. A Systematic Review on Cost-effectiveness Analyses of Therapeutic Drug Monitoring for Patients with Inflammatory Bowel Disease: From Immunosuppressive to Anti-TNF Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(2):275-82. DOI: 10.1093/ibd/izaa073
26. Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, Baumgartner B, Campbell JP, Osterman MT, *et al.* Proactive Vs Reactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Crohn's Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in a Simulated Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(1):103-11. DOI: 10.1093/ibd/izz113
27. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2017;52(1):19-25. DOI: 10.1007/s00535-016-1266-1
28. Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, Gonçalves AR, Valente A, Baldaia C, *et al.* Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(2):263-70. DOI: 10.1093/ibd/izz131
29. Syed N, Tolaymat M, Brown SA, Sivasailam B, Cross RK. Proactive Drug Monitoring Is Associated with Higher Persistence to Infliximab and Adalimumab Treatment and Lower Healthcare Utilization Compared with Reactive and Clinical Monitoring. *Crohn's Colitis 360.* 2020;2(3):1-7. DOI: 10.1093/crocol/otaa050
30. Giráldez-Montero JM, González-López J, Campos-Toimil M, Lamas-Díaz MJ. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  agents in inflammatory bowel disease: Limits and improvements. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(5):2216-27. DOI: 10.1111/bcp.14654
31. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, *et al.* HLA-DQA1\*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(1):189-99. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.041
32. Wilson A, Peel C, Wang Q, Pananos AD, Kim RB. HLA-DQA1\*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(3):356-63. DOI: 10.1111/apt.15563
33. Aterido A, Palau N, Domènech E, Nos Mateu P, Gutiérrez A, Gomollón F, *et al.* Genetic association between CD96 locus and immunogenicity to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(6):547-55. DOI: 10.1038/s41397-019-0090-4
34. Bangma A, Voskuil MD, Uniken Venema WTC, Brugge H, Hu S, Lanting P, *et al.* Predicted efficacy of a pharmacogenetic passport for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(11):1105-15. DOI: 10.1111/apt.15762
35. Preemptive HLA Genotyping for the Safe Use of Infliximab-combination Therapy in Inflammatory Bowel Disease (INHERIT) [Internet] [consultado 26/06/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04109300>



## REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

### Proactive therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic analysis in inflammatory bowel disease: A systematic review

### Monitorización farmacocinética proactiva y análisis farmacogenético en la enfermedad inflamatoria intestinal: Revisión sistemática

Octavio Ballesta-López<sup>1,2</sup>, María Centelles-Oria<sup>1</sup>,  
María Remedios Marqués-Miñana<sup>1</sup>, Juan Eduardo Megías-Vericat<sup>1</sup>,  
José Luis Poveda-Andrés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Medicines Unit, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain.

#### Author of correspondence

María Remedios Marqués-Miñana  
Servicio de Farmacia,  
Área del Medicamento  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe  
Avda. Fernando Abril Martorell, 106  
46026 Valencia, Spain.

Email:  
marques\_mre@gva.es

Received 30 June 2021;  
Accepted 26 July 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11780

#### How to cite this paper

Ballesta-López O, Centelles-Oria M, Marqués-Miñana MR, Megías-Vericat JE, Poveda-Andrés JL. Proactive therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic analysis in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Farm Hosp.* 2021;45(Suppl 1):56-63

## Abstract

**Objective:** The rise in the development of monoclonal antibodies has brought about a revolution in the pharmacotherapy of inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). Systematic plasma concentrations monitoring of these biological drugs in anticipation of potential clinical failures of treatment is known as proactive therapeutic drug monitoring. New pharmacogenetic analysis techniques have recently been developed that can predict response to these treatments even before they are administered. The goal of this systematic review is to analyze the potential benefits of proactive therapeutic drug monitoring and of the pharmacogenetic analysis of biological drugs in inflammatory bowel disease patients in terms of clinical remission.

**Method:** A systematic search was performed in the MEDLINE/Pubmed, Embase and Cochrane Library databases using the descriptors *proactive drug monitoring*, *biological drugs*, *inflammatory bowel disease* and *pharmacogenetics*. Only randomized clinical trials published between January 2015 and May 2021 were included; all articles whose main topic was not related to the topic were excluded by hand. The quality of the articles

## Resumen

**Objetivo:** El auge del desarrollo de los anticuerpos monoclonales supuso una revolución en la farmacoterapia de la enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La monitorización de niveles plasmáticos de estos fármacos biológicos de forma programada y anticipada a un posible fracaso clínico del tratamiento se conoce como monitorización farmacocinética proactiva. Además, recientemente se han puesto a punto nuevas técnicas para el análisis farmacogenético que pueden predecir la respuesta a estos tratamientos, incluso antes de ser administrados. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los posibles beneficios de la monitorización proactiva y del análisis farmacogenético de fármacos biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en términos de remisión clínica.

**Método:** Se buscó en las bases de datos Medline/PubMed, Embase y Cochrane Library con los descriptores "Proactive drug monitoring", "biological drugs", "inflammatory bowel disease" y "pharmacogenetics". Se incluyeron únicamente ensayos clínicos aleatorizados publicados entre enero de 2015 y mayo de 2021, y se excluyeron las publicaciones cuyo

## KEYWORDS

Inflammatory bowel disease; Therapeutic drug monitoring; Pharmacogenetic testing; Proactive control; Monoclonal antibodies; TNF inhibitors.

## PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal; Monitorización farmacocinética; Análisis farmacogenético; Monitorización proactiva; Anticuerpos monoclonales; Inhibidores anti-TNF.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

was assessed using the Jadad scale and risk of bias was assessed using the Cochrane Collaboration tool.

**Results:** After applying inclusion and exclusion criteria, seven of the 228 retrieved articles were selected for review. Almost all the studies measured the same clinical variables (Harvey-Bradshaw index for Crohn's disease and Mayo score for ulcerative colitis). Only in two of the included studies was proactive therapeutic drug monitoring superior to reactive monitoring- or no level-guided dose adjustments. No pharmacogenetic analyses were found that met the criteria defined.

**Conclusions:** This review shows that the data supporting the use of proactive therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease is limited and of low quality. Although pharmacogenetic analysis can be a useful tool for personalizing treatment, further and better designed randomized clinical trials are needed to determine the role of proactive drug monitoring strategies in clinical practice.

## Introduction

The treatment of inflammatory bowel disease (IBD) experienced a radical change nearly two decades ago with the advent of monoclonal antibodies, particularly tumor necrosis factor antagonists (antiTNFs) such as infliximab (IFX), adalimumab, golimumab and certolizumab pegol. These drugs have allowed more effective control of the disease, a reduction in the number of hospitalizations and surgical procedures, and an improvement in the patients' quality of life<sup>1,2</sup>. Despite these benefits, many patients fail to respond to the treatment during the induction phase (primary therapeutic failure), while in others the lack of response occurs during the maintenance phase (secondary therapeutic failure)<sup>3,4</sup>. Although the reasons behind this failure to respond are not wholly understood, it seems that they may be related to individual pharmacokinetic or pharmacodynamic changes or to the immunogenicity of the medication<sup>3,5,6</sup>.

The development of antiTNF agents has been accompanied by the design of a series of tools intended to measure the concentration of the drugs in plasma as well as anti-drug antibodies (ADAs) concentrations. AntiTNF therapeutic drug monitoring (TDM) in IBD has gained significant ground in the last decade. Numerous studies have sought to determine the most desirable concentrations for achieving clinical remission (CR) or mucosal healing as a function of: a) the antiTNF agent used; b) the condition diagnosed; and c) the point in the therapeutic process the patient is at<sup>7</sup>.

Two kinds of TDM are used in clinical practice: reactive<sup>8</sup> and proactive<sup>9</sup>. The former, which has been used for longer, requires that drug and ADAs concentrations only be obtained in the presence of signs that the treatment has failed or that symptoms have worsened; the goal is to explain whether a given relapse is due to low antiTNF concentrations. The latter provides for a regular determination of antiTNF plasma concentrations during quiescent phases of the disease to ensure optimal dosing, maintain drug concentrations within the therapeutic range, predict potential flare-ups of the disease, and prevent therapeutic failure. This may be particularly useful in patients at risk of treatment failure (e.g., those with more severe disease and/or with a history of antiTNF treatment) or to prepare for a change of approach following the loss of response (e.g., indicating a surgical procedure).

In the last few years, several new pharmacogenetic platforms have been developed, based on automated analyses, microarrays, genome wide association studies (GWAS), and next generation sequencing (NGS). These new tools have made it possible to discover multiple polymorphisms capable of predicting the patients' response to antiTNFs at the time of diagnosis, i.e., even before they are deemed eligible for treatment with biological agents<sup>10</sup>. Their use is however not widespread in clinical practice.

The purpose of this systematic review is to analyze the potential benefits of proactive TDM and the pharmacogenetic analysis of biological drugs in IBD patients in clinical remission.

tema principal no era el de la búsqueda. La calidad de los artículos se evaluó mediante la escala de Jadad y además se evaluaron los riesgos de sesgo por la herramienta de la Colaboración Cochrane.

**Resultados:** Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron para la revisión 7 de las 228 referencias recuperadas. Casi todos los estudios coincidían en las variables clínicas medidas (índice de Harvey-Bradshaw en enfermedad de Crohn e índice de Mayo en colitis ulcerosa). Sólo en dos de los estudios incluidos la monitorización proactiva era superior a la reactiva o al no realizar ajustes de dosis guiados por niveles. No se encontraron ensayos clínicos con los criterios de búsqueda definidos acerca del análisis farmacogenético.

**Conclusiones:** Esta revisión muestra que los datos que apoyan el uso de la monitorización farmacocinética proactiva en enfermedad inflamatoria intestinal son limitados y de baja calidad. El análisis farmacogenético puede ser una herramienta útil para ofrecer a los pacientes el tratamiento más personalizado, pero son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados con mejor diseño para determinar el lugar de estas estrategias en la práctica clínica.

## Methods

### Literature search strategy

This systematic review was carried out by two independent reviewers<sup>11</sup> in accordance with PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. The databases consulted included PubMed, EMBASE and the Cochrane Central Register of Clinical Trials. The search was completed on 30<sup>th</sup> May 2021.

The studies to be included in the review were selected independently by the two authors. A third reviewer resolved any disagreement.

Search terms were selected from the *Subject Headings* (MeSH) thesaurus, developed by the U.S. National Library of Medicine. The selection process yielded the following MeSH descriptors: *inflammatory bowel disease*, *Crohn's disease* and *ulcerative colitis*. The final search equation, defined using Boolean connectors, was applied to the MEDLINE/Pubmed database in the following manner: (IBD [tiab] OR inflammatory bowel disease [Mesh] OR Crohn's disease [Mesh] OR ulcerative colitis [Mesh]) AND (proactive [tiab]) AND (therapeutic drug monitoring [tiab] OR TDM [tiab] OR drug monitoring [tiab]) AND (infliximab [tiab] OR adalimumab [tiab] OR certolizumab pegol [tiab] OR golimumab [tiab] OR vedolizumab [tiab] OR ustekinumab [tiab]). The search for pharmacogenetic analyses of patients with IBD was carried out manually.

### Inclusion criteria

The study included randomized clinical trials (RCTs) published between January 2015 and May 2021 in English and Spanish, which met the following criteria: 1) They had to include a comparison of proactive vs. reactive TDM (or lack of TDM) in patients with IBD; 2) They had to include a pharmacogenetic analysis as a predictor of clinical response.

### Exclusion criteria

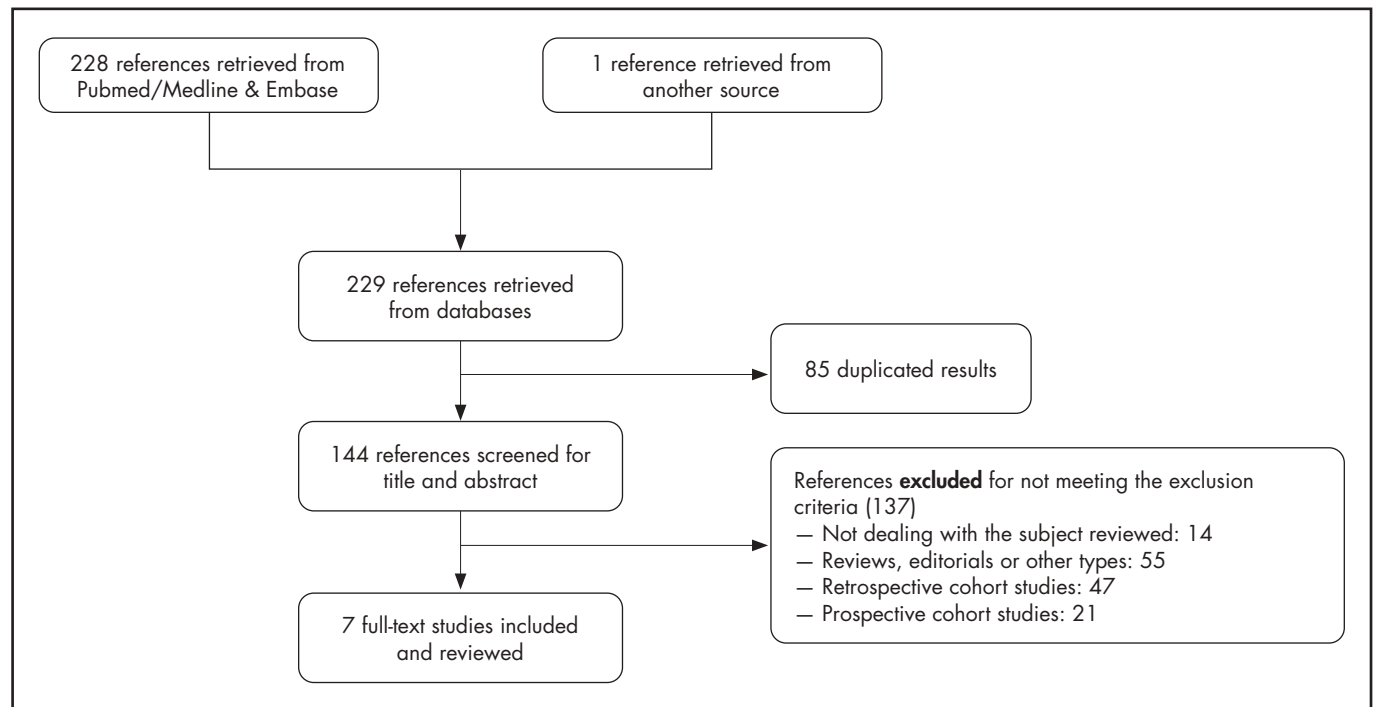
Articles not specifically dedicated to the purpose of this study as well as observational analyses, reviews and non-RCT studies were excluded from the search.

### Methodological quality

The methodological quality of the selected studies was evaluated using the Jadad scale, a critical reading tool made up of five questions related with the design of clinical trials that rates the quality of studies on a 5-point scale whereby trials obtaining less than 3 points are considered low quality and those scoring 5 points are considered rigorous<sup>12</sup>.

The Cochrane risk-of-bias tool was used to determine the internal validity of the trials included<sup>13</sup>.

Figure 1. Article selection process.



## Data extraction

The following data were extracted from the studies selected: design of the study, number of patients, mean or median patient age, therapeutic intervention, dosing regimen and main objective.

## Results

The primary search yielded 228 journal and database citations. The secondary search produced one citation (Figure 1). Agreement between the reviewers regarding trial selection was excellent ( $\kappa = 0.97$ ).

The search strategy applied to the different databases yielded a total of 228 references. After removing 85 duplications and applying the inclusion and exclusion criteria a total of 143 references were obtained. Of these, 14 were rejected for not dealing with the subject being reviewed, 55 for not meeting the inclusion criteria (reviews, editorials, and other kinds of texts), and 68 because they were observational studies. Finally, seven studies were included after full-text reading (Figure 1). No RCT containing a pharmacogenetic analysis was found.

The assessment of the quality of the selected articles on the Jadad scale yielded scores between 1 and 5 points, with a median of 2 points (Table 1). The majority of trials included (71.4%) were open-label<sup>14,18</sup>, which earned them a score of 2 points (low methodological quality). After analyzing the RCTs, it was established that two had a low risk of bias<sup>19,20</sup> (Figure 2). The most significant data in each study is summarized in table 2.

The population included in the different studies was rather heterogeneous, except for one article that was made up exclusively of pediatric subjects<sup>17</sup>. Nearly all the studies measured the same clinical variables. Analyzed drugs were IFX and adalimumab. The target plasma concentration was between 3 and 8 µg/mL for IFX and between 5 and 10 µg/mL for adalimumab. Mean duration of RCTs was 53 weeks.

## Proactive versus reactive therapeutic drug monitoring

The TAXIT trial included 251 patients (173 with Crohn's disease [CD] and 78 with ulcerative colitis [UC]) randomized to receive IFX dosed accor-

Table 1. Assessment of the quality of the clinical trials included in the study using the Jadad scale

Study (year)	Q1* (0/1)	Q2* (0/1)	Q3* (0/1)	Q4** (+1/-1)	Q5**(+1/-1)	Final score
Vande Castele <i>et al.</i> (2015) <sup>18</sup>	1	0	1	+1	-1	2
D'Haens <i>et al.</i> (2018) <sup>20</sup>	1	1	1	+1	+1	5
Assa <i>et al.</i> (2019) <sup>17</sup>	1	0	1	+1	-1	2
Colombel <i>et al.</i> (2020) <sup>19</sup>	1	1	1	+1	+1	5
Bossuyt <i>et al.</i> (2020) <sup>16</sup>	1	0	0	+1	-1	1
Strik <i>et al.</i> (2021) <sup>15</sup>	1	0	1	+1	-1	2
Syversen <i>et al.</i> (2021) <sup>14</sup>	1	0	1	+1	-1	2

Score = \*0: no; 1: yes; \*\*-1: no; 1: yes. **Abbreviations:** Q1: Was the study randomized?; Q2: Was it a double-blind study?; Q3: Does the study include a description of subjects lost to follow-up or who withdrew from the study?; Q4: Was the method used for generating the randomization sequence adequate and properly described?; Q5: Was the blinding method appropriate and properly, described? Scores < 3 indicate low quality.

Figura 2. Risk-of-bias assessment.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Assa <i>et al.</i> (2019)	+	+	-	-	+	+	?
Bossuyt <i>et al.</i> (2020)	+	+	-	-	-	+	?
Colombel <i>et al.</i> (2020)	+	+	+	+	+	+	?
D'Haens <i>et al.</i> (2018)	+	+	+	+	+	+	?
Strik <i>et al.</i> (2021)	+	+	-	-	+	+	?
Syversen <i>et al.</i> (2021)	+	+	-	-	+	+	?
Vande Casteele <i>et al.</i> (2015)	+	+	-	-	+	+	?

ding to either the patients' symptoms ( $n = 123$ ) or a target trough plasma concentration ( $n = 128$ ). The main endpoints were (CR) (Harvey-Bradshaw Index [HBI]  $\leq 4$  for CD and Mayo Score [MS]  $\leq 2$  for UC) and biochemical remission (C-reactive protein [CRP]  $\leq 5$  mg/L) a year after the optimization phase, which required the attainment of IFX plasma concentrations of 3-7  $\mu\text{g/mL}$ . Subjects remained in the maintenance phase for at least 14 weeks, exhibiting a stable CR (total or partial responders). Seventy-four percent of patients in the target trough concentrations group achieved IFX concentrations of 3-7  $\mu\text{g/mL}$  as compared with 57% in the symptoms-based dosing group ( $p < 0.001$ ). 81 patients (66%) in the symptoms-based dosing group and 88 patients (69%) in the target trough levels group achieved CR and biochemical remission ( $p = 0.686$ ). No statistically significant differences were observed between the two treatment arms with CD or UC<sup>18</sup>.

The TAILORIX trial compared the effect of a proactive increase in the IFX dose based on frequently determined symptoms, biomarkers and/or trough levels (dose intensification groups 1 and 2 [DIS1 and DIS2], which differed in the intensification schedule) with conventional symptoms-based management (control group). A total of 122 untreated CD patients were randomized into three groups who would receive treatment with IFX every 8 weeks from week 14 to week 54. The main goal of the study was to determine the proportion of patients in CR who were not administered corticosteroids (Crohn's Disease Activity Index [CDAI]  $< 150$ ) between weeks 22 and 54 who achieved endoscopic healing (absence of ulcers) by week 54, without abscesses or formation of new fistulas and without the need of bowel resection surgery. CDAI values were similar between the three groups (DIS1, DIS2 & control): 33%, 27% and 40% ( $p = 0.5$ ). The main limitation of the study was its low statistical power resulting from the low number of patients included in each group. The increase in the IFX dose administered in this study, based

on a combination of symptoms, biomarkers and/or IFX plasma levels, was not higher than that based only on symptoms<sup>20</sup>.

The PAILOT trial was designed to determine whether proactive TDM was associated with higher rates of CR in pediatric CD patients under 18 treated with adalimumab. The primary endpoint was evidence of corticosteroid-free CR (Pediatric Crohn's Disease Index [PCDAI]  $< 10$  points) at all follow-up visits from week 8 to week 72. The study compared a group subjected to proactive TDM of adalimumab ( $n = 38$ ) with a reactive monitoring group ( $n = 40$ ). In the first, concentrations were measured at weeks 4 and 8 and every two months thereafter until the end of the study. The target concentration was 5  $\mu\text{g/mL}$ . Anti-adalimumab antibodies were detected in patients with concentrations below 0.3  $\mu\text{g/mL}$ . Patients in the reactive TDM group were only tested for levels if there were signs that they were not responding to the treatment. Adalimumab concentrations were higher in the proactive TDM group (7.1  $\mu\text{g/mL}$  vs 6.2  $\mu\text{g/mL}$ ;  $p = 0.001$ ) and 31 patients (82%) achieved a PCDAI  $< 10$  points in the proactive TDM group as compared with 19 (48%) in the reactive TDM group ( $p = 0.002$ ). At week 72, 33 patients (87%) in the proactive TDM group had their adalimumab dosing intensified vs. 24 (60%) in the reactive TDM group ( $p = 0.001$ )<sup>17</sup>.

In the SERENE-UC study, Colombel *et al.* compared a high-dose adalimumab regimen (40 mg a week) with a standard regimen (40 mg every 2 weeks) in adult patients with active severe-to-moderate UC. At the end of induction at week 8, patients were randomized in a 2:2:1 ratio to 40 mg adalimumab once a week, to 40 mg every two weeks, and to an exploratory arm where 40 mg of adalimumab was administered, with the dose being adjusted during the maintenance phase based on proactive TDM (to achieve concentrations  $> 10$   $\mu\text{g/mL}$ ) and the symptoms observed (rectal bleeds  $\geq 1$ ). The primary endpoint was the CR rate at 52 weeks in patients who responded to the treatment at week 8. The CR rate at week 52 was 39.5% for patients treated with weekly adalimumab, 29% for patients on adalimumab every two weeks, and 36.5% for patients where adalimumab was dosed based on monitoring<sup>19</sup>.

Bossuyt *et al.* compared an algorithm-based proactive monitoring strategy ( $n = 115$ ) with a reactive monitoring strategy ( $n = 72$ ) of IFX. The primary endpoint was the treatment failure rate. The secondary endpoint was CR at 6 and 12 months from initiation of the study. After one year, the treatment failure rate in the proactive TDM group was 19% vs 10% ( $p = 0.08$ ) for the reactive TDM group. CR rates were similar in both groups (75% vs 83%;  $p = 0.17$ )<sup>16</sup>.

The PRECISION trial randomized 80 CD and UC patients in CR (MS  $\leq 2$  and HBI  $\leq 4$ ) after at least 14 weeks on IFX to receive it adjusted on the basis of pharmacokinetic Bayesian estimations to keep trough levels above 3  $\mu\text{g/mL}$  (BE group) or to continue with the same treatment without any dose and/or dosing interval adjustments (control group). After one year into the trial, 28/32 (88%) of patients in the BE group were in CR as compared with 25/39 (64%) of patients in the control group ( $p = 0.017$ ). However, no differences were observed in the median IFX plasma levels (3.8  $\mu\text{g/mL}$  in the BE group vs 2.9  $\mu\text{g/mL}$  in the control group;  $p = 0.563$ ). Median concentrations of fecal calprotectin were significantly lower in the BE group than in the control group (47  $\mu\text{g/g}$  vs 144  $\mu\text{g/g}$ ;  $p = 0.031$ )<sup>5</sup>.

The NOR-DRUM trial evaluated whether proactive TDM during induction improved the efficacy of treatment as compared with standard unmonitored IFX therapy in chronic immune-mediated diseases (including CD and UC) treated with IFX. This was a 38-week-long open-label RCT whose main goal was to evaluate the CR rate achieved at week 30. Although blood samples were drawn from patients in the standard therapy arm to determine IFX plasma levels, only clinical parameters were evaluated. CR was set at a MS  $\leq 2$  for UC and a HBI  $\leq 4$  for CD. The CR rate in patients with UC was 64.1% in the proactively monitored group and 70.7% in the reactively monitored one. In CD patients, the CR rate was 58.6% in the proactive TDM group and 60.7% in the reactive group, without statistically significant differences being observed between the groups<sup>14</sup>.

## Pharmacogenetic analysis

Evaluation of genetic markers associated to the efficacy and tolerance of biological medications has become increasingly common in patients with CD and UC. No randomized studies were found that could be included in this section. Only two cohort studies were identified that did not meet the inclusion criteria.



**Table 2.** Randomized clinical trials on proactive therapeutic drug monitoring

Trial (year)	Design	Drug	Clinical intervention	Concomitant IM (AZA, 6-MP, MTX)	N	Mean age (SD) Median (range)	Results of the primary variable
Vande Castele et al. (2015) <sup>18</sup>	RCT, open-label, 52w, phase IV 2011-002061-38 (TAXIT)	IFX	Symptom-based R-TDM  P-TDM to maintain plasma concentrations between 3-7 µg/mL	7 (5.7%)  6 (4.7%)	CD: 82 & UC: 4  CD: 91 & UC: 37	42.0 (32.0-48.0)  41.0 (30.0-50.3)	CR at one year after optimization R-TDM: 81/123 (66%). In CD 55% & in UC 88% vs P-TDM 88/128 (69%) ARR 2.9% (95% CI: -8.7-14.5) (p = 0.686). In CD 63% ARR 7.8% 95% CI [-6.9-22.4] (p = 0.353) & in UC 84% RAR -4.0% (95% CI: -19.6-11.5) (p = 0.748)
D'Haens et al. (2018) <sup>20</sup>	RCT, double-blind, phase IV, 54w NCT01442025 (TAILORIX)	IFX	DIS1: Dose increase by increments of 2.5 mg/kg maximally two times to a maximum dose of 10 mg/kg (according to a specific algorithm)  DIS2: Dose increase by increments of 5 mg/kg, maximally one time to a maximum dose of 10 mg/kg (according to a specific algorithm)  Control: Dose increase of 5-10 mg/kg if CDAI > 220 at current appointment or if CDAI = 150-220 during the two weeks prior to current appointment	122 (100%)	CD: 45  CD: 37  CD: 40	29.1 (22.7-44.5)  30.2 (24.0-47.6)  28.7 (21.5-39.9)	CR without corticosteroids (CDAI < 150) from w22 to w54 + endoscopic healing at w54  DIS1: 33% vs DIS2: 27% vs Control: 40% (p = 0.5)  DIS1 vs control ARR -6.7% (95% CI: -27.2-13.8) DIS2 vs control ARR -13% (95% CI: -33.8-7.9%)
Assa et al. (2019) <sup>17</sup>	RCT, phase IV, open-label, 72w NCT02256462 (PAILOT)	ADA	R-TDM  P-TDM to maintain plasma concentrations above 5 µg/mL	17 (43%)  17 (45%)	40  38	14.6 (2.6)  14.0 (2.6)	CR (PCDA I < 10) from w8 to w72 without corticosteroids R-TDM: 19/40 (48%) vs P-TDM 31/38 (82%) ARR: 34.1% (95% CI: 14.3-53.9) (p = 0.002)
Colombel et al. (2020) <sup>19</sup>	RCT, double-blind, phase III, 52w, NCT02065622 (SERENE-UC)	ADA	ST: 40 mg qw; 40 mg q2w P-TDM: maintenance of plasma concentrations above 10 µg/mL	NA	151 (UC)	NA	CR with q5w regimen in responders at w8 ST: 40 mg qw: 39.5% (1) 40 mg q2w: 29.0% (2) P-TDM: 36.5% ARR (1) -3.0% (95% CI: -16.4 to 10.5) ARR (2): 7.5% (95% CI: -5.7 to 20.7)
Bossuyt et al. (2020) <sup>16</sup>	RCT, open-label, phase IV, 52w NCT04775732	IFX	P-TDM-cohort to maintain plasma concentrations between 3-7 µg/mL  R-TDM cohort	NA	115  72*	NA	CR between 6mos & 12mos  P-TDM 75% vs R-TDM 83% ARR -8.6% (95% CI: -20.3 to 3.2) (p = 0.17)
Strik et al. (2021) <sup>15</sup>	RCT, phase IV, open-label, 52w NCT02453776 (PRECISION)	IFX	ST: 5 mg/kg q8w  P-TDM: to maintain plasma concentrations at 3 µg/mL  1-10 mg/kg and the q4w-q12w interval	17 (42.5%)  15 (37.5%)	CD: 33; UC: 7  CD: 33; UC: 7	37 (25-52)  38 (29-51)	CR at one year ST: 25/39 (64%). In CD: 63.6% and in UC 71.4% vs P-TDM: 28/32 (88%) ARR: -23.4% (-42.3 to -4.5) (p = 0.017). In CD: 90.9% ARR 27.3% (95% CI: 8.2% to 46.4%) (p = 0.008) & in UC: 85.7% ARR 14.3% (95% CI: -28.0 to 56.6) (p = 0.515)

**Table 2 (cont.).** Randomized clinical trials on proactive therapeutic drug monitoring

Trial (year)	Design	Drug	Clinical intervention	Concomitant IM (AZA, 6-MP, MTX)	N	Mean age (SD) Median (range)	Results of the primary variable
Syversen <i>et al.</i> (2021)	RCT, open-label, 38w NCT03074656 (NOR-DRUM)	IFX	ST: 5 mg/kg at w0, w2 & w6 and q8w thereafter. Adjustments according to clinical parameters  P-TDM: 5 mg/kg at w0. After that, the dose is adjusted depending on plasma concentrations using a specific algorithm	14 (50%) (CD) 17 (41%) (UC)	CD:28; UC:41	CD: 41.0 (11.5) UC: 41.3 (16.2) CD: 35.4 (11.0) UC: 38.8 (14.5)	CR at 30w  ST: CD:17/28 (60.7%) & UC: 29/41 (70.7%) vs P-TDM CD: 17/29 (58.6%) ( $p > 0.05$ ) AD (95% CI): 4.7 (-21.1-30.4) UC: 25/39 (64.1%) ( $p > 0.05$ ) AD (95% CI): 4.9 (-15.6-25.5)

ADA: adalimumab; AD: adjusted difference; ARR: absolute risk reduction; AZA: azathioprine; CD: Crohn's disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CR: clinical remission; CRP: C reactive protein; 95% CI: 95% confidence interval; HBI: Harvey-Bradshaw index; IFX: infliximab; IM: immunomodulation; mos: months; 6-MP: 6-mercaptopurine; MS: Mayo score; MTX: methotrexate; N: number of subjects in the cohort; NA: not available; PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index; qw: every week; q2w: every two weeks; q6w: every six weeks; q8w: every 8 weeks; P-TDM: proactive therapeutic drug monitoring; RCT: randomized controlled trial; R-TDM: reactive therapeutic drug monitoring; ST: standard therapy; UC: ulcerative colitis; w: week.

\*CD: 135 and UC:51 overall.

## Discussion

The present systematic review analyzed a series of clinical trials dedicated to investigating the results of proactive TDM and the advances made in the pharmacogenetic analysis of IBD patients.

Only two of the studies analyzed found proactive TDM to be superior to reactive strategy as no concentration-guided dose adjustments were made<sup>15,17</sup>. It should nonetheless be remembered that the first of these studies used IFX in adult patients whereas the second used adalimumab in pediatric patients, which precludes drawing any hard-and-fast conclusions. The study by Strik *et al.*<sup>15</sup> is the only one in the series to include a Bayesian estimation strategy with a population-based pharmacokinetic model to achieve the target plasma level. These systems make it possible not only to consider patient-related data but also factors that affect the pharmacokinetic profile of these drugs (doses and previous concentrations, anti-drug antibody concentrations, etc.), which makes them appropriate dosage individualization tools.

In 2017 the American Gastroenterological Association published a series of recommendations<sup>21</sup>, which limited the use of reactive TDM to patients with active IBD treated with anti-TNFs. Proactive TDM was not recommended as the information available was deemed insufficient. Since then, no further recommendations have been issued by other associations in their guidelines<sup>22,23</sup> probably due to the absence of high quality studies in large cohorts contributing conclusive results. Borren *et al.* recently sought to determine whether IFX levels measured in the context of clinical and endoscopic remission were able to predict loss of response over a 2-year follow-up period. These authors did not observe any differences between IFX plasma levels in patients with and without loss of response<sup>24</sup>. Despite the uncertainty, it would seem appropriate to measure biological drug concentrations in these cases as personalization of treatment does allow economic savings based on optimizing the administered doses<sup>25,27</sup>.

Furthermore, in 2019 an expert panel recommended proactive TDM for anti-TNF in IBD patients at the end of the induction phase and at least once during the maintenance phase. In patients with primary or secondary loss of response they recommended a reactive monitoring strategy. As regards the new drugs for IBD (e.g., vedolizumab and ustekinumab) proactive TDM may be appropriate at the end of the induction phase and reactive monitoring in case of secondary loss of response. Evidence for this is however still very limited<sup>4</sup>.

In this regard, Papamichael *et al.* demonstrated that proactive monitoring was superior to reactive TDM in patients on adalimumab<sup>20</sup>. Similarly, proactive TDM for IFX showed itself to be superior to reactive TDM when comparing the data with that of a retrospective cohort<sup>28</sup>. It should be mentioned that most of the information available in the literature comes from observational cohort studies on IFX, data on adalimumab being scarce. Syed *et al.*

observed that proactive TDM for both IFX and adalimumab was superior to reactive strategy [odds ratio (OR): 4.76; 95% CI: 1.65-13.67;  $p = 0.0019$ ] and to the control group [OR: 6.10; 95% CI: 2.19-17.02;  $p = 0.0002$ ] in achieving persistence of treatment at one year<sup>29</sup>.

Giráldez-Montero *et al.* recently reviewed the TDM strategies for anti-TNFs as well as the use of individualized dosing methods in IBD patients. The authors did not describe the inclusion or exclusion criteria of the studies on TDM strategies, with both randomized and observational studies being selected. The conclusion was that there is a trend toward the use of proactive TDM at the expense of reactive one as the former is associated with a longer response to treatment and a lower rate of relapses and discontinuations, although the available evidence is still limited and of poor quality<sup>30</sup>.

Performance of genetic tests prior to initiating treatment with biological drugs in patients with IBD may constitute one more step on the way towards treatment individualization. The advantages of such tests include an increase in patient safety; a higher effectiveness of the treatment; and less expenses for the health system. One of the most significant findings to date was made by the PANTS prospective study, performed in 1,240 untreated patients. The study revealed an association between the *HLA-DQA1\*05* (rs2097432) locus and a higher rate of immunogenicity (hazard ratio (HR) 1.90; 95% CI:1.60-2.25;  $p < 0.001$ ) and of anti-IFX and anti-adalimumab antibody development. The authors observed higher immunogenicity rates at one year (92%) in patients on IFX monotherapy who were carriers of the *HLA-DQA1\*05* haplotype. The lowest immunogenicity was observed in patients on adalimumab combined with an immunomodulator who were not carriers of that allele<sup>31</sup>.

Another retrospective study on 252 patients with IBD showed the *HLA-DQA1\*05* haplotype to significantly increase the risk of anti-IFX antibody formation (HR 7.29; 95% CI 2.97-17.191;  $p < 0.001$ ) independently of the patient's age, sex, and weight and immunomodulator use, such factors being typically associated with a faster clearance of monoclonal antibodies. It was estimated that including immunomodulators in the patients' dosing regimen reduced the immunogenicity risk by 38% in both carriers and non-carriers (HR 0.62; 95% CI: 0.30-1.28)<sup>32</sup>.

A GWAS study identified genetic variants in the *CD96* locus (rs9828223;  $p < 0.001$ ) associated with immunogenicity and with a loss of clinical response<sup>33</sup>.

A study from the Netherlands reported on a genetic test that included several polymorphisms (among them *HLA-DQA1\*05*, *TPMT*; *NUDT15*) associated with the immunogenicity of anti-TNF agents or with toxic effects in thiopurines (e.g., myelosuppression or pancreatitis)<sup>34</sup>. These findings should prompt research into other disciplines where IFX plays a key role in treatment algorithms (e.g., rheumatology). The results of the INHERIT

study (NCT04109300), which explores the prospective value of determining the *HLA-DQA1\*05* haplotype in IBD patients who may be amenable to IFX treatment, may also be relevant in this regard as evaluation of the *HLA-DQA1\*05* haplotype could be routinely carried out prior to initiating treatment with anti-TNF agents<sup>35</sup>.

The limitations of the present review are related to the differences between the various RCTs included regarding their design and population characteristics, analyzed drugs, activity scores and the phase at which the measurements were performed (induction or maintenance). This heterogeneity prevented a joint analysis of the results of the different trials. There is therefore a need to carry out prospective RCTs with more homogeneous designs and larger patient cohorts to come up with a more robust analysis of the benefits of proactive TDM in IBD patients.

To conclude, TDM allows an individualized adjustment of treatment with biological drugs in patients with IBD. The available evidence is still limited and low-quality, which prevents making hard-and-fast conclusions about the superiority of proactive vs. reactive TDM. On the other hand, the recent development of pharmacogenetic analysis techniques could allow an ex-ante

selection of the patients most likely to derive a greater benefit from a specific technique as a function of their genotype. When more data is available, the combination of both strategies could herald a significant transformation in the way IBD patients are managed. It will be essential for pharmacists to play a key role in the multidisciplinary teams taking care of IBD patients.

## Funding

No funding.

## Acknowledgements

The authors would like to thank SEFH's PKGen Group for inviting them to contribute this paper to the Revista's special issue on personalized pharmacokinetics in clinical practice.

## Conflict of interest

No conflict of interests.

## Bibliography

1. Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD. Novel and Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol.* 2021;12:651415. DOI: 10.3389/fphar.2021.651415
2. Klenske E, Bojarski C, Waldner M, Rath T, Neurath MF, Atreya R. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819856865. DOI: 10.1177/1756284819856865
3. Papamichael K, Vande Casteele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic Drug Monitoring during Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(9):1510-5. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001231
4. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1655-68.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.037
5. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):24-30. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.002
6. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: Evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(11):182-97. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000202
7. Van den Berghe N, Gils A, Thomas D. Achieving Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Diseases: Which Drug Concentrations Need to Be Targeted? *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(5):945-54. DOI: 10.1002/cpt.1609
8. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(4):302-10. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000536
9. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al.; IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(11-12):1037-53. DOI: 10.1111/apt.14368
10. Di Paolo A, Arrigoni E, Luci G, Cucchiara F, Danesi R, Galimberti S. Precision Medicine in Lymphoma by Innovative Instrumental Platforms. *Front Oncol.* 2019;9:1417. DOI: 10.3389/fonc.2019.01417
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
13. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0. 2011; 639 p.
14. Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Sandanger Ø, Sexton J, Olsen IC, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy during Infliximab Induction on Disease Remission in Patients with Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(17):1744-54. DOI: 10.1001/jama.2021.4172
15. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, Van den Brande JMH, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(2):145-54. DOI: 10.1080/00365521.2020.1856405
16. Bossuyt P, Claeys S, D'haens S, Hoefkens E, Strubbe B, Marichal D, et al. Ultra-proactive therapeutic drug monitoring based on point-of-care testing of infliximab is not superior to reactive drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease: 1 year results of a pragmatic clinical trial. *United Eur Gastroenterol J.* 2020;8(8 Suppl):32. DOI: 10.1177/2050640620927344
17. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology.* 2019;157(4):985-96.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.003
18. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1320-9.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031
19. Colombel JF, Panés J, D'Haens G, Schreiber S, Panaccione R, Peyrin-Biroulet L, et al. Higher vs. standard adalimumab maintenance regimens in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the SERENE-UC maintenance study. *J Crohn's Colitis.* 2020;14(Suppl 1):S001-S001. DOI: 10.1093/ecco-icc/ijz203.000
20. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(5):1343-51.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.004
21. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):827-34. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.032
22. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis.* 2020;14(1):4-22. DOI: 10.1093/ecco-icc/ijz180
23. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
24. Borren NZ, Paulides E, Frinack JL, Olson RN, Willrich MAV, Van der Woude CJ, et al. Infliximab Trough Levels Are Not Predictive of Relapse in Patients with IBD in Endoscopic Remission: A Multicenter Cohort Study. *Dig Dis Sci.* 2020;1:3. DOI: 10.1007/s10620-020-06645-0
25. Yao J, Jiang X, You JHS. A Systematic Review on Cost-effectiveness Analyses of Therapeutic Drug Monitoring for Patients with Inflammatory Bowel Disease: From Immunosuppressive to Anti-TNF Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(2):275-82. DOI: 10.1093/ibd/izaa073
26. Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, Baumgartner B, Campbell JP, Osterman MT, et al. Proactive Vs Reactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Crohn's Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in a Simulated Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(11):103-11. DOI: 10.1093/ibd/iz113

27. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2017;52(1):19-25. DOI: 10.1007/s00535-016-1266-1
28. Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, Gonçalves AR, Valente A, Baldaia C, *et al.* Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(2):263-70. DOI: 10.1093/ibd/izz131
29. Syed N, Tolaymat M, Brown SA, Sivasailam B, Cross RK. Proactive Drug Monitoring Is Associated with Higher Persistence to Infliximab and Adalimumab Treatment and Lower Healthcare Utilization Compared with Reactive and Clinical Monitoring. *Crohn's Colitis 360.* 2020;2(3):1-7. DOI: 10.1093/crocol/otaa050
30. Giraldez-Montero JM, González-López J, Campos-Toimil M, Lamas-Díaz MJ. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  agents in inflammatory bowel disease: Limits and improvements. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(5):2216-27. DOI: 10.1111/bcp.14654
31. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, *et al.* HLA-DQA1\*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(1):189-99. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.041
32. Wilson A, Peel C, Wang Q, Pananos AD, Kim RB. HLA-DQA1\*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(3):356-63. DOI: 10.1111/apt.15563
33. Aterido A, Palau N, Domènech E, Nos Mateu P, Gutiérrez A, Gomollón F, *et al.* Genetic association between CD96 locus and immunogenicity to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(6):547-55. DOI: 10.1038/s41397-019-0090-4
34. Bangma A, Voskuil MD, Uniken Venema WTC, Brugge H, Hu S, Lanting P, *et al.* Predicted efficacy of a pharmacogenetic passport for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(11):1105-15. DOI: 10.1111/apt.15762
35. Preemptive HLA Genotyping for the Safe Use of Infliximab-combination Therapy in Inflammatory Bowel Disease (INHERIT) [Internet] [accessed 06/26/2021]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04109300>



## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

## Terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos y en edad avanzada

### Personalized antimicrobial therapy in critical and elderly patients

Santiago Grau<sup>1,6</sup>, Marta de Antonio-Cuscó<sup>1</sup>, Sara Ortonobes-Roig<sup>2</sup>,  
Ibai Los-Arcos<sup>3,6</sup>, María Jesús Jiménez<sup>4</sup>, Dolors Soy<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell (Barcelona). España. <sup>3</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d' Hebron, Barcelona. España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona. España. <sup>6</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. España.

#### Autor para correspondencia

Santiago Grau  
Hospital del Mar  
Passeig Marítim, 25-19  
08003 Barcelona. España.

Correo electrónico:  
sgrau@psmar.cat

Recibido el 13 de junio de 2021;  
aceptado el 13 de agosto de 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11760

#### Cómo citar este trabajo

Grau S, De Antonio-Cuscó M, Ortonobes-Roig S, Los-Arcos I, Jiménez MJ, Soy D. Terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos y en edad avanzada. *Farm Hosp.* 2021;45(Supl 1):S64-76

#### Resumen

**Objetivo:** La terapia personalizada en el tratamiento de las infecciones es esencial para garantizar la optimización de los niveles de fármaco alcanzados en el paciente tratado. Adicionalmente, esta estrategia, juntamente con el conocimiento de la actividad antimicrobiana de estos fármacos, disminuye la posibilidad de desarrollar resistencias bacterianas y mejora el perfil de seguridad de estos fármacos. Las terapias por vías alternativas, como la inhalada, y el soporte de la información facilitada por modelos farmacocinéticos son esenciales debido a la limitación de la actividad aportada por los nuevos antimicrobianos.

**Método:** Se presenta una revisión no sistemática de la literatura como medida de orientación de la problemática y soluciones a lo expuesto anteriormente. Se ha efectuado una búsqueda de artículos de alta calidad sobre el tópico planteado.

**Resultados:** Se detectaron 231 artículos que sufrieron una selección posterior, en base a la calidad de los trabajos valorada por un equipo de cinco farmacéuticos clínicos y un médico intensivista. Finalmente, se incluyeron 153 artículos que soportan la revisión que se ha desarrollado.

**Conclusiones:** La población geriátrica y la integrada por pacientes críticos presenta la necesidad de utilización de los antimicrobianos con una estrecha monitorización. Vías de administración recomendadas en la primera, están desaconsejadas en la segunda. La vía inhalada es una vía que suele relacionarse con elevadas concentraciones en pacientes con infecciones respiratorias. Los modelos farmacocinéticos son un soporte de gran valor para poblaciones como la geriátrica debido a que es mayoritariamente excluida de los ensayos clínicos.

#### PALABRAS CLAVE

Geriatría; Paciente crítico; Antimicrobianos;  
Farmacocinética-farmacodinamia; Vía inhalada.

#### KEYWORDS

Geriatrics; Critically ill patient; Antimicrobials;  
Pharmacokinetics-pharmacodynamics; Inhaled route.

#### Abstract

**Objective:** Personalized therapy in the treatment of infections is essential to ensure optimization of antimicrobial drug levels. This strategy, together with an understanding of the activity of these drugs, decreases the risk of bacterial resistance and improves the drugs' safety profile. Alternative routes of administration, such as inhalation, and the information provided by pharmacokinetic models, are essential given the limitation of antimicrobial activity allowed by the new antimicrobials.

**Method:** A non-systematic review of the literature is presented as a way of tackling and finding solutions to the problem. A search for high-quality articles on the research topic was conducted.

**Results:** A total of 370 articles were detected, which were subjected to a further selection to discard low quality papers by a team of five clinical pharmacists and an intensivist. Finally, 153 articles were included in the review.

**Conclusions:** The geriatric and the critical care patient population require the administration of antimicrobials with close monitoring. The routes of administration recommended for the first group are discouraged for the second. The inhaled route often results in high plasma concentrations in patients with respiratory infections. Pharmacokinetic models are a valuable tool in the treatment of geriatric patients, who are often excluded from clinical trials.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introducción

La necesidad de la introducción de la terapia personalizada en el área de la medicina infecciosa proviene de que, históricamente, muchos ensayos clínicos con antimicrobianos se han realizado en poblaciones amplias con diferentes características y que con frecuencia han obviado los pacientes que requieren de una prescripción más precisa de estos fármacos<sup>1</sup>. Los programas CORDIS constituyen la principal fuente de fondos financiados por la Unión Europea desde 1990. De entre estos programas, se está desarrollando el "Training towards personalized antibiotic treatment (TIPAT)", con una dotación económica próxima a los 4 millones de euros y con una fecha de finalización en el año 2024<sup>1</sup>. El objetivo de este programa es combatir la amenaza derivada del aumento de las resistencias bacterianas, principalmente cuando están implicadas en infecciones graves. Se trata de aumentar la eficacia de estos tratamientos minimizando el riesgo de desarrollo de resistencias y conocer las interrelaciones entre paciente, patógeno y fármaco, en el interior del marco de acción del TIPAT. Incluye una red interdisciplinaria de especialistas con amplia experiencia en esta materia. Se trata de alcanzar la integración de datos biológicos y farmacológicos relacionados con la interacción patógeno-paciente mediante terapias personalizadas. Estos programas pretenden integrar farmacología clínica, inmunología y microbiología con el fin de alcanzar metodologías innovadoras para personalizar la terapia antimicrobiana. Los objetivos del programa TIPAT pretenden abarcar tanto a hospitales como industria farmacéutica, agencias reguladoras, así como la inclusión de innovaciones científicas que ayuden al control y disminución de las resistencias bacterianas mediante la optimización del uso de los antimicrobianos.

Existen numerosos factores que incluyen el estado del paciente, la etiología microbiológica y el foco de infección, que son esenciales para la personalización de la terapia antimicrobiana<sup>2</sup>. Por otra parte, la aplicación

de terapia personalizada con los últimos antimicrobianos disponibles es limitada, por lo que se ha precisado recurrir a vías de administración alternativas con estos fármacos.

El objetivo de la presente revisión es mostrar la información más relevante sobre terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos y en edad avanzada, así como conocer su aplicación con los últimos antimicrobianos disponibles.

## Métodos

La búsqueda bibliográfica incluyó literatura publicada en Medline desde enero de 2000 hasta mayo de 2021. Revisión no sistemática realizada por cinco farmacéuticos hospitalarios y un intensivista. Se identificaron 370 artículos, de los cuales se seleccionaron 153 (41,4%) tras excluir investigaciones no relacionadas directamente con el objetivo de la revisión.

## Población geriátrica

Cómo afrontar el incremento de la edad media de la población es, sin duda, uno de los retos del sistema sanitario en España. Se prevé que en 2050 las personas mayores de 60 años supondrán una cuarta parte de la población mundial<sup>3</sup>. El uso de antibióticos en geriatría es muy elevado<sup>4</sup> y no es sencillo garantizar el equilibrio entre eficacia, seguridad y tolerabilidad<sup>5</sup>. Para ello, y centrados en la prescripción de antimicrobianos, es necesario conocer las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (pK/pD) asociadas a la edad, así como las interacciones farmacológicas más relevantes y los efectos adversos más comunes<sup>6</sup>.

Las principales barreras para un correcto abordaje terapéutico de las infecciones en la población geriátrica se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.** Retos de la terapia antimicrobiana en geriatría

Retos	Fisiopatología e impacto	Ejemplos de antimicrobiano
Dificultad en el diagnóstico	Presentación atípica de las enfermedades infecciosas	– Tratamientos antimicrobianos inapropiados o innecesarios
Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos	Inmunosenescencia	
	Absorción: disminución vaciado gástrico, menor motilidad gástrica, reducción flujo gástrico y alteraciones en el pH	– Disminución de la biodisponibilidad (azitromicina, itraconazol)
	Distribución: incremento tejido adiposo, disminución agua corporal, sarcopenia, desnutrición, hipoalbuminemia	– Incremento del volumen de distribución de antimicrobianos lipófilos (rifampicina, quinolonas, macrólidos, oxazolidinonas) – Disminución del volumen de distribución de antimicrobianos hidrófilos (betalactámicos, aminoglucósidos, glucopéptidos) – Disminución de la unión a proteínas plasmáticas (ceftriaxona)
	Metabolismo: disminución enzimas metabolizadoras fase 1 (citocromo P450), sin alteración del metabolismo de fase 2	– Incremento de semivida de los antimicrobianos con metabolismo hepático (macrólidos, quinolonas, antifúngicos, azoles, antirretrovirales)
Aspectos prácticos de la administración	Eliminación: disminución de la función renal	– Acumulación de antimicrobianos con eliminación renal (betalactámicos, glucopéptidos, aminoglucósidos, daptomicina, ciprofloxacino, levofloxacino, cotrimoxazol)
	Vía parenteral (endovenosa, intramuscular, subcutánea) Vía enteral (oral, sondas)	– Alternativa por vía subcutánea (ceftriaxona, cefepima, ertapenem) – Incompatibilidades con dietas enterales (quinolonas)
Prevención de efectos adversos	Potenciados por la polifarmacia y otras comorbilidades Incremento del riesgo de hospitalizaciones	– Toxicidad cardiaca: macrólidos, quinolonas – Toxicidad hematológica: linezolid – Toxicidad renal: vancomicina, colistina, aminoglucósidos – Toxicidad neuronal: betalactámicos, quinolonas, carbapenémicos – Toxicidad gástrica (infección por <i>Clostridioides difficile</i> )
Interacciones farmacológicas	Polifarmacia: competencia por citocromo P450 Incrementan el riesgo de efectos adversos	– Miopatías: estatinas y macrólidos – Intoxicación digitalica: digoxina y macrólidos – Hiperpotasemia: IECA o ARA-II y cotrimoxazol – Hipoglicemia: sulfonilureas y quinolonas

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

## Dificultades en el diagnóstico

Diferentes factores alteran la presentación de enfermedades infecciosas en ancianos. Así, se suele tratar de pacientes con pérdida de integridad en barreras físicas como la piel o el tejido conectivo. Además, es frecuente la inmunosupresión y, en su conjunto, la respuesta inmunitaria frente a nuevas infecciones es poco efectiva<sup>7</sup>. A medida que se envejece, la inmunosenescencia incrementa el riesgo de morbilidad secundaria a enfermedades infecciosas<sup>8</sup>, debido a alteraciones en la función celular y los niveles sistémicos de citoquinas, alterando la funcionalidad del sistema inmunitario<sup>9</sup>. Por todo ello, suelen aparecer síntomas inespecíficos como confusión generalizada, fatiga, caídas o pérdida de peso, que dificultan el diagnóstico de infecciones. Esta presentación atípica se ha asociado recientemente con un aumento de mortalidad<sup>9</sup>.

## Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos

El envejecimiento afecta principalmente al comportamiento pK/pD de los antibióticos por deterioro de la función renal y la fragilidad de los pacientes<sup>4</sup>. Las principales alteraciones se producen en cada etapa de la farmacocinética (pK) de los fármacos por los factores que se indican a continuación.

**Absorción:** En ancianos suele existir una disminución del vaciado gástrico, una menor motilidad gástrica, una reducción del flujo sanguíneo gastrointestinal y alteraciones en el pH digestivo<sup>10</sup>. Todo ello altera la absorción, afectando a la biodisponibilidad de los antibióticos. La incidencia de aclorhidria en pacientes geriátricos es elevada, reduciendo así la biodisponibilidad de diversos antimicrobianos<sup>11</sup>. La menor biodisponibilidad se ve agravada por el elevado uso de terapia supresora de acidez o de sales de calcio<sup>12</sup>. Asimismo, la disminución de la función del transportador intestinal glicoproteína-P puede afectar a la biodisponibilidad de algunos antibióticos<sup>10</sup>.

**Distribución:** El envejecimiento aumenta el contenido de grasa y reduce el agua corporal<sup>4,6</sup>. Los fármacos liposolubles como rifampicina, quinolonas, macrólidos, oxazolidinonas, tetraciclinas, anfotericina B y la mayoría de antifúngicos imidazólicos aumentan su semivida debido a un aumento del volumen de distribución (Vd). En algunas patologías crónicas, como la insuficiencia cardíaca crónica o la ascitis secundaria a cirrosis, aumentan la cantidad de agua corporal, favoreciendo la distribución de los fármacos hidrófilos como aminoglucósidos, betalactámicos y glucopéptidos<sup>13</sup>. En casos de infecciones graves con aumento de agua corporal se recomienda administrar dosis de carga de los antibióticos hidrófilos<sup>13</sup>.

Las variaciones en niveles de proteínas plasmáticas en geriatría también afectan a la distribución. La desnutrición y la disminución de albúmina pueden conducir a una mayor fracción libre de antibióticos<sup>13</sup>, especialmente importante en aquellos con elevada unión a proteínas plasmáticas (UPP), como ceftriaxona<sup>14</sup>. Por contra, esta población suele presentar mayor concentración de glicoproteína alfa-1 ácida, reduciendo la fracción libre de antimicrobianos básicos como los macrólidos.

**Metabolismo:** Los ancianos presentan menor flujo sanguíneo y metabolismo hepático, pudiendo incrementar la vida media de los fármacos metabolizados en el hígado<sup>15</sup>. Este es el caso de macrólidos, quinolonas, antifúngicos y azoles, con elevada fracción de extracción hepática<sup>10,15</sup>.

La actividad metabólica del hígado depende de las enzimas metabolizadoras de fase 1 y 2. En cuanto a las de fase 1, las oxidasas del citocromo P450 se reducen en personas mayores, proporcionando un metabolismo menor de fármacos que son sustratos del CYP3A4<sup>16</sup>. En cambio, la actividad de las enzimas de fase 2, como las transferasas, se conserva en ancianos, manteniéndose así la biotransformación de fármacos<sup>17</sup>, aunque se ha propuesto que la fragilidad disminuye el metabolismo de fase 2<sup>18</sup>.

**Eliminación:** El aclaramiento de antimicrobianos es menor en pacientes geriátricos debido a la reducción de funciones excretoras como la pulmonar o gastrointestinal, aunque la más relevante es la función renal<sup>19</sup>. Además, comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes o enfermedades cardiovasculares pueden agravar la insuficiencia renal<sup>20</sup>.

El empeoramiento de la función renal aumenta la concentración sérica, con mayor riesgo de toxicidad de los antibióticos hidrófilos, eliminados mayormente por esta vía<sup>4</sup>. En los antibióticos con estrecho margen terapéutico y/o dosificados por peso es todavía más importante ajustar las dosis, sobre todo si son hidrófilos.

Se dispone de distintas fórmulas para estimar el CI renal, siendo la más utilizada la de Cockcroft-Gault, que ya en 1976 demostró la correlación linealmente inversa de la función renal con la edad<sup>21</sup>. Es la más recomendable en geriatría junto con la CKD-EPI, validada en 2009<sup>22</sup>.

## Aspectos prácticos de la administración

Las características de la piel en pacientes ancianos (más fina y sensible a hematomas) y la alta prevalencia del uso de anticoagulantes pueden causar complicaciones a la hora de canalizar una vía endovenosa de forma segura<sup>23</sup>. A pesar de ello, la vía parenteral es ampliamente usada en situaciones de elevada gravedad, con compromiso vital para los pacientes<sup>9</sup>.

Una alternativa a la vía endovenosa es la vía intramuscular, pero no es de elección en geriatría, ya que es una vía dolorosa y con alto riesgo de hematomas. Por estos motivos, otra vía parenteral muy utilizada en geriatría es la subcutánea<sup>24</sup>. Esta vía tiene menos riesgo de trombosis y de infecciones relacionadas con el catéter<sup>25</sup>. La vía subcutánea no está contraindicada en pacientes descoagulados<sup>24</sup> y es menos dolorosa que la intramuscular. En consecuencia, es más cómoda para pacientes geriátricos y permite la administración domiciliaria.

Tras la administración subcutánea, el fármaco debe difundir hacia el espacio intravascular, paso que reduce la concentración máxima y retarda el tiempo máximo en comparación con la vía endovenosa, aunque el área bajo la curva suele ser similar. La vía subcutánea prolonga la exposición al fármaco y esto permite optimizar los parámetros pK/pD de antibióticos tiempo-dependiente, como los betalactámicos. Así, los más utilizados por vía subcutánea son: ceftriaxona, cefepima, ceftazidima, ertapenem y, de entre los glucopéptidos, teicoplanina. La vía subcutánea no se recomienda para aquellos antimicrobianos que sean concentración-dependiente, como los aminoglucósidos o las quinolonas<sup>24</sup>.

Entre los inconvenientes de la vía subcutánea se encuentran la posibilidad de producir edema o inflamación, aunque se trata de efectos poco frecuentes (< 5%). Aun así, no se considera la vía de elección en situaciones de emergencia, ya que no permite la administración de soluciones hiperosmolares, y la absorción depende de factores como la perfusión y la vascularización. Finalmente, tampoco está indicada en desnutrición o caquexia, limitando así su uso en geriatría<sup>24,26,27</sup>.

Por otra parte, la disfagia puede ser una barrera para la administración oral<sup>28</sup>, que puede solventarse con presentaciones farmacéuticas en solución o suspensión. Los farmacéuticos pueden recomendar la presentación farmacéutica más apropiada en geriatría, sobre todo en casos de portadores de sondas de alimentación.

## Prevención de efectos adversos

Los cambios pK relacionados con la edad aumentan el riesgo de efectos adversos derivados de la polifarmacia<sup>29</sup>. Además, algunos antibióticos se pueden asociar directamente a efectos adversos graves en geriatría, especialmente cuando existen otras comorbilidades o interacciones<sup>5,30</sup>. Un claro ejemplo es la presencia de enfermedades cardiovasculares, que convierten a los ancianos en más vulnerables a los efectos adversos de algunos antibióticos, como algunos macrólidos que pueden aumentar la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria, mientras que las quinolonas prolongan el segmento QT y poseen mayor riesgo de arritmia, con mayor incidencia de aneurisma aórtico. Esta misma familia se ha asociado a un aumento de creatinina quinasa, pudiendo ocasionar toxicidad muscular en población geriátrica<sup>31</sup>.

Esta población es especialmente susceptible de presentar infección por *Clostridioides difficile*<sup>32</sup>.

## Interacciones farmacológicas

La eficacia de un antibiótico puede verse afectada por la administración concomitante de otro fármaco<sup>14</sup>. Los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas del receptor 2 de histamina reducen la acidez estomacal e impiden la correcta absorción de algunos antimicrobianos, como rilpivirina o posaconazol<sup>33</sup>. No obstante, la mayoría de las interacciones farmacológicas ocurren a través del citocromo P450<sup>34</sup>.

Los pacientes geriátricos frágiles son pacientes polimedcados, situación que les confiere mayor riesgo de efectos adversos e interacciones farmacológicas<sup>35</sup>, como la prescripción concomitante de macrólidos y esta-

tinias, que puede ocasionar rabdomiólisis y daño renal agudo<sup>36</sup>. También se ha descrito mayor riesgo de hospitalización por intoxicación digitalica en pacientes en tratamiento con digoxina y macrólidos, siendo menor con azitromicina<sup>37</sup>. En el caso de los pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, hay que monitorizar los niveles de potasio cuando se administra cotrimoxazol, ya que tienen más riesgo de sufrir hiperpotasemia<sup>38</sup>. Otro caso frecuente son los episodios hipoglucémicos graves en ancianos a causa de la asociación de algunos macrólidos y quinolonas con sulfonilureas<sup>39</sup>. Por último, la prescripción de antibióticos como ciprofloxacino o cotrimoxazol junto con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K puede causar hemorragias graves en ancianos<sup>40</sup>.

## Nuevos antimicrobianos en edad avanzada

Se dispone de escasos estudios sobre el uso de los nuevos antimicrobianos disponibles (ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam, meropenem-vaborbactam o isavuconazol) en pacientes geriátricos. En cambio, sí se han descrito casos aislados de pacientes tratados con estos antimicrobianos. Coinfecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas junto con el virus SARS-CoV-2 contribuyen a un peor pronóstico, especialmente en pacientes ancianos, con una elevada mortalidad a pesar del tratamiento con ceftazidima-avibactam<sup>41</sup>. Por contra, se ha reportado el caso de un paciente geriátrico con meningitis tratado con éxito con este antibiótico<sup>42</sup>.

Se ha propuesto que el espectro antimicrobiano de ceftolozano/tazobactam, junto con su perfil de seguridad y eficacia, puede ser una alternativa en pacientes geriátricos con infecciones de piel y partes blandas u osteomielitis<sup>43</sup>. Aunque en los estudios pivotaes de ceftolozano/tazobactam sólo el 11% de los pacientes tenía más de 75 años, se observó una mayor presencia de efectos adversos y, para evitarlos, se recomendó ajustar correctamente la dosis según la función renal del paciente<sup>44,45</sup>.

En el caso de nuevos antifúngicos, se ha realizado un estudio fase 1 para determinar el perfil farmacocinético del isavuconazol tras una dosis única oral en 48 individuos sanos, 24 de los cuales eran mayores de 65 años. El estudio concluyó que no se requiere ajuste de dosis en función de la edad ni del sexo<sup>46</sup>.

## Población adulta en estado crítico

### Epidemiología de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos

Las infecciones representan una de las principales causas de morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI), alcanzando tasas de mortalidad superiores al 50%<sup>47</sup>. Se estima que el 51% de los pacientes ingresados en las UCI presentan infección activa, mientras que el 71% recibe tratamiento antimicrobiano<sup>47</sup>, con un coste asociado de hasta el 40% del total de estas unidades<sup>47</sup>.

La infección en las UCI puede ser el resultado o la consecuencia de la enfermedad crítica<sup>48</sup>. Esta es una población especialmente vulnerable a las infecciones debido a la disrupción de las barreras físicas corporales (dispositivos invasivos, cirugía, traumas, etc.) y alteración tanto del sistema inmune innato como adaptativo, presentándose respuesta inflamatoria exacerbada, hiporrespuesta y/o presencia de neutrófilos circulantes con quimiotaxis disminuida<sup>48,49</sup>. Dichas respuestas inflamatorias y adaptativas desbalanceadas dan lugar a daño tisular, sepsis, síndrome del distrés respiratorio agudo y/o fallo multiorgánico<sup>50</sup>.

Cabe destacar que la administración de ciertos fármacos habituales en la UCI puede predisponer a infecciones, como sería el caso de la neumonía secundaria al uso de antitusígenos y reflejos de deglución derivados del bloqueo neuromuscular y sedoanalgesia<sup>51</sup>.

El 67% de los aislados en las unidades de críticos son microorganismos gramnegativos, mientras que en el 37% y el 16% grampositivos y hongos, respectivamente<sup>52</sup>.

Las infecciones nosocomiales pueden ser diagnosticadas hasta en el 32% de los pacientes ingresados en UCI, incrementando significativamente la mortalidad, sobre todo en presencia de microorganismos multiresistentes o extremadamente resistentes (MDR/XDR)<sup>53</sup>, cuya principal causa de selección es el uso inadecuado de antimicrobianos, estados de mayor gra-

vedad, inserción de catéteres venosos centrales y estancias prolongadas de hospitalización<sup>54</sup>.

Las principales barreras para un correcto abordaje terapéutico de las infecciones en la población adulta ingresada en UCI se muestran en la tabla 2.

## Cambios pK/pD

### Alteraciones farmacocinéticas

La eficacia de la terapia antimicrobiana es crucial para la supervivencia de los pacientes en estado crítico<sup>47</sup>, por lo que su optimización debe ser una prioridad en el manejo de esta población.

**Absorción:** La vía de administración de elección en estados agudos es la intravenosa, ya que la población crítica presenta con frecuencia malabsorción entérica<sup>55</sup>. Esta afección tiene lugar como consecuencia de la hipoperfusión mesentérica originada por la redistribución del flujo sanguíneo fuera del tracto gastrointestinal con el fin de regular la homeostasis cardiovascular ante la presencia de *shock*<sup>55</sup>. Dicha hipoperfusión regional puede potenciarse por la acción de los vasopresores<sup>56</sup>. Por ello, debe evitarse la administración de antibióticos subcutáneos e intramusculares, a diferencia de otras poblaciones, como en geriatría.

En este contexto, un período breve de ayuno enteral puede derivar en la atrofia de la mucosa intestinal y pérdida de la integridad de las uniones estrechas epiteliales<sup>57</sup>. Otros factores con repercusión en la disminución de la absorción serían la dismotilidad gastrointestinal potenciada por la sedoanalgesia por enlentecimiento del vaciado gástrico<sup>58</sup>; la alcalización del pH gástrico mediante la profilaxis de las úlceras de estrés en fármacos de naturaleza ácida impidiendo su paso a través de las membranas, y/o la pérdida de biodisponibilidad de los fármacos mediante la administración por sonda nasogástrica<sup>59</sup>.

**Distribución:** En procesos sépticos se produce un incremento del Vd debido a la permeabilidad capilar generada por el daño epitelial derivado de la estimulación, por parte de las endotoxinas bacterianas, de diversos mediadores endógenos<sup>60</sup>. Todo ello repercute en los fármacos hidrófilos por su distribución extracelular, resultando en concentraciones que pueden ser subóptimas y que pueden condicionar la eficacia terapéutica<sup>60</sup> y el riesgo de la aparición de resistencias<sup>61</sup>. Además, factores habituales en pacientes críticos como la presencia de ventilación mecánica, circuitos extracorpóreos, ascitis y pancreatitis pueden, a su vez, aumentar el Vd de los fármacos<sup>62</sup>.

La presencia de hipoalbuminemia en el 40-50% de los pacientes críticos<sup>63</sup> puede influir tanto en el Vd como en el aclaramiento de los antibióticos con elevada UPP<sup>64</sup>.

El aumento del CI también puede tener lugar en estados de hiperbilirrubinemia<sup>65</sup> o elevados valores alfa-1-glicoproteína<sup>65</sup> por desplazamiento de la albúmina.

**Metabolismo:** La inflamación e inmunosupresión derivada del estado crítico pueden alterar las enzimas metabolizadoras de los fármacos, transportadores y proteínas plasmáticas<sup>66</sup>.

**Eliminación:** Entre el 20-60% de los pacientes críticos puede presentar incremento del aclaramiento renal debido al aumento del gasto cardíaco y a la vasodilatación como consecuencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica<sup>67</sup>. Para su desarrollo son factores de riesgo la sepsis, la cirugía, traumatismos o quemaduras<sup>68</sup>. Dicho estado de hiperfiltración renal tiene un elevado impacto en los regímenes de dosificación habituales de los fármacos con eliminación por esta vía, derivando en concentraciones subterapéuticas y fracaso clínico<sup>68</sup>.

Por el contrario, el 78% de los pacientes críticos pueden presentar insuficiencia renal aguda<sup>69</sup>, por lo que puede ser necesaria la reducción de las dosis de fármacos con eliminación renal con el fin de evitar concentraciones tóxicas del antimicrobiano.

Asimismo, no debe olvidarse el impacto del fallo hepático, el cual altera la excreción de aquellos fármacos eliminados por vía biliar.

Además, las técnicas extracorpóreas como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y las terapias de reemplazo renal continuas (TRRC) pueden impactar significativamente en la eliminación de ciertos antimicrobianos, dependiendo tanto de las propiedades del propio fármaco como de la técnica usada.



**Tabla 2.** Retos de la terapia antimicrobiana en estado crítico

Reto	Fisiopatología e impacto	Observaciones y ejemplos de antimicrobiano
<b>Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos</b>	Absorción: malabsorción, menor/mayor vaciado gástrico, menor/mayor motilidad intestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor biodisponibilidad: efecto de primer paso hepático (penicilina G, remdesivir), alcalización del pH gástrico por profilaxis de las úlceras de estrés (ketoconazol, itraconazol), manipulación de la presentación farmacéutica para administrar en sonda, interacción con la nutrición enteral (quinolonas), quelación con iones (tetraciclinas, ciprofloxacino)</li> <li>- Mayor biodisponibilidad: menor vaciado gástrico (doxiciclina, isoniazida, minociclina, sulfonamidas), interacción con la nutrición enteral (itraconazol, nitrofurantoína)</li> <li>- Dismotilidad gastrointestinal potenciada por la sedoanalgesia</li> <li>- Aumento de la motilidad gastrointestinal por uso de procinéticos</li> <li>- Potenciación de la hipoperfusión regional debido a vasopresores</li> <li>- Atrofia de la mucosa intestinal por ayuno prolongado</li> </ul>
	Distribución: incremento de la permeabilidad capilar, hipoalbuminemia, desnutrición, ventilación mecánica, circuitos extracorpóreos (terapias de reemplazo renal, bypass cardiopulmonar, ECMO, drenajes), ascitis, pancreatitis, quemados, sobrecarga hídrica, hiperbilirrubinemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incremento del Vd de antimicrobianos hidrófilos (betalactámicos, aminoglucósidos, glucopéptidos, linezolid, colistina)</li> <li>- Antimicrobianos lipófilos no verán afectado su Vd (fluoroquinolonas, macrólidos, lincosamidas, tigeciclina)</li> <li>- Disminución de la UPP (ceftriaxona, daptomicina, ertapenem)</li> </ul>
	Metabolismo: inflamación e inmunosupresión, alteración de las enzimas metabolizadoras de los fármacos, transportadores y proteínas plasmáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fármacos con eliminación renal: betalactámicos, glucopéptidos, aminoglucósidos, daptomicina, ciprofloxacino, levofloxacino, cotrimoxazol, ganciclovir</li> <li>- Fármacos con eliminación hepática: tigeciclina, caspofungina</li> <li>- Fármacos con elevada extracción mediante TRR y ECMO (ver Tabla 3)</li> </ul>
	Eliminación: hiperfiltración (sepsis, cirugía, trauma, quemados), insuficiencia renal, TRR, ECMO, alteración de la excreción hepática (obstrucción vía biliar, colestasis, cirrosis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elección: vía intravenosa (biodisponibilidad = 100%)</li> </ul>
<b>Aspectos prácticos de la administración</b>	Vía parenteral (endovenosa, intramuscular, subcutánea)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar vía intramuscular y subcutánea por absorción errática secundaria a hipoperfusión tisular</li> <li>- Riesgo de extravasación</li> </ul>
	Vía enteral (oral, sondas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fórmula farmacéutica no apta para trituración y/o partición</li> <li>- Incompatibilidades con dietas enterales (quinolonas)</li> <li>- Aumento de la biodisponibilidad con nutrición enteral (itraconazol, nitrofurantoína)</li> <li>- Quelación por interacción con iones (tetraciclinas, ciprofloxacino)</li> </ul>
	Vía inhalada/nebulizada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de las concentraciones en ELF junto a reducción de la exposición sistémica (amikacina, colistina, tobramicina, vancomicina)</li> <li>- Riesgo de broncoespasmo (pH e hiperosmolaridad). Valorar administración previa de broncodilatadores</li> <li>- Deposición variable del fármaco: tipo de nebulizador, técnica adecuada en pacientes sin VM, VM y posición del nebulizador en el circuito</li> </ul>
	Vía intratecal/epidural/intraventricular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estrategia para casos graves. Valorar relación beneficio/riesgo</li> <li>- Aumento de las concentraciones en LCR junto a reducción de la exposición sistémica (amikacina, anfotericina B desoxicolato y liposomal, caspofungina, colistina, daptomicina, gentamicina, teicoplanina, tigeciclina, tobramicina, vancomicina)</li> <li>- Posología dependiente de la apertura del drenaje</li> <li>- Requisitos: estéril y apirógena, libre de partículas sólidas (filtro 0,22 micras), isoosmótica (292-297 mOsm/l), pH próximo a 7,32, sin conservantes, suero glucosado contraindicado, volumen 2-5 ml</li> </ul>
<b>Prevención de efectos adversos</b>	Potenciados por la polifarmacia y otras comorbilidades Incremento estancia en UCI y hospitalaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT): anfotericina B, atazanavir, azólicos, cloroquina, macrólidos, quinolonas</li> <li>- Toxicidad hematológica: cotrimoxazol, ganciclovir, linezolid</li> <li>- Toxicidad renal: aminoglucósidos, aciclovir, colistina, vancomicina</li> <li>- Toxicidad neuronal: betalactámicos, carbapenémicos, quinolonas</li> <li>- Toxicidad gástrica (infección por <i>Clostridioides difficile</i>)</li> </ul>

Tabla 2 (cont.). Retos de la terapia antimicrobiana en estado crítico

Reto	Fisiopatología e impacto	Observaciones y ejemplos de antimicrobiano
<b>Interacciones farmacológicas</b>	Polifarmacia: competencia por citocromo P450 Incrementan el riesgo de efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Miopatías: estatinas y macrólidos o daptomicina</li> <li>- Potenciación de la acción de los bloqueantes neuromusculares: aminoglucósidos, clindamicina, colistina, doxiciclina, vancomicina</li> <li>- Intoxicación digitalica: digoxina y macrólidos</li> <li>- Potenciación riesgo prolongación intervalo QT: amiodarona y voriconazol, haloperidol y azitromicina, metadona y levofloxacino</li> <li>- Hiperpotasemia: IECA o ARA-II y cotrimoxazol</li> <li>- Potenciación de la sedación: itraconazol y morfina, voriconazol y fentanilo</li> <li>- Disminución de la sedación: rifampicina y morfina, rifampicina y tiopental</li> <li>- Síndrome serotoninérgico: linezolid e inhibidores de la recaptación de serotonina</li> <li>- Interacción fármaco-patología: <i>miastenia gravis</i> y amikacina, cotrimoxazol y déficit de <math>\delta</math>-glucosa-fosfato deshidrogenasa</li> </ul>
<b>Aparición de multiresistencias. Programas PROA</b>	Presencia de factores de riesgo que incrementan las infecciones por microorganismos multiresistentes Necesidad de programas PROA en UCI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escaso arsenal terapéutico para bacterias multiresistentes</li> <li>- Optimización pK/pD de los antimicrobianos en función de su naturaleza y patrón de actividad antimicrobiano</li> </ul>

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; ELF: líquido de revestimiento epitelial pulmonar; LCR: líquido cefalorraquídeo; pK/pD: farmacocinética/farmacodinámica; PROA: programas de optimización de antibióticos; TRR: terapias de remplazo renal; UCI: unidad de cuidados intensivos; UPP: unión a proteínas plasmáticas; Vd: volumen de distribución; VM: ventilación mecánica.

#### Optimización pK/pD de las principales familias de antimicrobianos en la UCI

A continuación se detallan estrategias de optimización pK/pD para las familias de antimicrobianos más habituales en las UCI:

**Aminoglucósidos:** Presentan incremento del Vd debido a su carácter hidrófilo, por lo que se observan concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) disminuidas. Su eficacia está relacionada con un comportamiento concentración dependiente, por lo que una estrategia de optimización es la extensión del intervalo de dosificación permitiendo mayores C<sub>max</sub> junto a un menor riesgo de nefrotoxicidad<sup>70</sup>. Para un seguimiento adecuado es imprescindible la monitorización plasmática y disponer de la concentración mínima inhibitoria (CMI) frente al patógeno<sup>70</sup>.

**Betalactámicos:** Se caracterizan por su elevada hidrofilia, por lo que sus concentraciones se ven considerablemente disminuidas debido al aumento del Vd. La administración prolongada junto a dosis de carga de los betalactámicos ha demostrado permitir alcanzar el objetivo pK/pD, es decir, obtener concentraciones cuatro veces superiores a la CMI durante todo el intervalo posológico<sup>71</sup>. Así pues, en infecciones graves, en ausencia de insuficiencia renal, neumonía y sospecha o patógeno aislado con menor sensibilidad, esta estrategia debería ser aplicada<sup>72</sup>.

**Fluoroquinolonas:** Debido a su naturaleza lipófila presentan una elevada distribución, alcanzando concentraciones óptimas tanto a nivel intracelular y extracelular como en neutrófilos y linfocitos<sup>73</sup>. Se trata de antibióticos con baja afectación pK en el estado crítico. No obstante, en base a experiencias previas ante la presencia de hiperfiltración y CMI elevadas podría requerirse aumento de la dosis de levofloxacino a 750 mg/24 h<sup>74</sup> y ciprofloxacino a 400 mg/8 h<sup>75</sup>. En los casos de ajustes de dosificación es preferible ampliar el intervalo debido a su actividad concentración dependiente.

**Glicopéptidos (vancomicina):** Se trata de un grupo formado por antibióticos relativamente hidrófilos<sup>64</sup>. La infusión continua de vancomicina ha demostrado ser una estrategia superior a la infusión intermitente mediante la minimización de las concentraciones plasmáticas máximas con una probabilidad 2,6 veces mayor de alcanzar el objetivo farmacocinético junto a una reducción del 53% de la nefrotoxicidad<sup>76</sup>.

**Lipopéptido (daptomicina):** Como consecuencia de su elevada UPP (%), la fracción libre terapéuticamente activa puede presentar una eliminación incrementada en situaciones de hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y/o elevada alfa-1-glicoproteína<sup>63</sup>. Por ello, en la población crítica para alcanzar parámetros óptimos de eficacia suelen requerirse dosis más eleva-

das, alcanzando una ratio área bajo la curva/CMI (AUC/CMI) de 400 y 800 para efecto bacteriostático o bactericida, respectivamente<sup>77</sup>.

**Oxazolidinonas (linezolid):** Se ha observado<sup>78</sup> que entre el 30-40% de los pacientes tratados con linezolid no alcanzan el índice pK/pD óptimo, el cual se ha establecido para pacientes críticos en valores de 80-120 para AUC/CMI<sup>79</sup> y T > CMI del 100%<sup>80</sup>. Para ello, puede requerirse de la prolongación de la perfusión y/o incremento de las dosis de linezolid en obesos<sup>81</sup>, hiperfiltradores<sup>82</sup> y TRRC<sup>83</sup>, sobre todo en aquellos con aislados con CMI elevadas. Pacientes con insuficiencia renal<sup>84</sup>, edad avanzada<sup>85</sup>, bajo peso y cirróticos pueden alcanzar elevadas concentraciones plasmáticas y, consecuentemente, desarrollar trombocitopenia inducida por linezolid<sup>86</sup>.

En la tabla 3 se muestra la aplicación de la individualización de nuevas terapias antimicrobianas en UCI.

#### Terapia antimicrobiana por vía inhalada como estrategia para mejorar las concentraciones respiratorias

El uso de antimicrobianos nebulizados permite maximizar las concentraciones en las vías respiratorias y el parénquima pulmonar, mientras se minimiza la exposición sistémica y la toxicidad<sup>107</sup>. La efectividad de los antimicrobianos inhalados se correlaciona con la cantidad de fármaco depositado a nivel pulmonar, que a su vez depende de tres parámetros principales: la anatomía de las vías respiratorias, la ventilación del paciente y las características del aerosol<sup>108</sup>. Las características de la partícula inhalada del aerosol es el factor más fácilmente modificable y que tiene mayor impacto en la cantidad de fármaco depositado en las vías aéreas y en el parénquima pulmonar. Un fármaco nebulizado que penetre en las regiones pulmonares periféricas ricas en alveolos con una eficacia del 90% debería estar formado por partículas aerodinámicas de entre 1 y 5  $\mu$ m, lo que se conoce como diámetro de masa media aerodinámica<sup>109</sup>.

El tratamiento antimicrobiano nebulizado puede ser útil en diferentes situaciones clínicas como el tratamiento de mantenimiento para evitar las reagudizaciones respiratorias en pacientes con bronquiectasias (con o sin fibrosis quística [FQ]) o en pacientes con diferentes infecciones respiratorias como puede ser la neumonía asociada a la ventilación (NAV) mecánica<sup>108</sup>. Sin embargo, la efectividad de los antibióticos nebulizados en el tratamiento de la NAV mecánica sigue siendo un tema controvertido. La guía clínica de 2016 de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

(IDSA) y la Sociedad Americana Torácica (ATS) hizo la débil recomendación (basada en evidencia de muy baja calidad) de que la NAV causada por bacilos gramnegativos, que sólo son sensibles a los aminoglucósidos o a las polimixinas, debe tratarse con antibióticos tanto nebulizados como sistémicos<sup>10</sup>. Posteriormente, un posicionamiento de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas (ESCMID) sugirió no utilizar tratamientos nebulizados en estos casos por la poca calidad de la evidencia<sup>11</sup>. Finalmente, un metaanálisis con dos nuevos ensayos clínicos añadidos a los nueve incluidos en la guía clínica de la IDSA/ATS 2016, sugirió un beneficio de los antibióticos nebulizados como tratamiento complementario de la NAV<sup>12</sup>. Este beneficio se observa principalmente en aquellas infecciones

causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes con pocas opciones de tratamiento.

A continuación, se describen los principales datos sobre los antimicrobianos nebulizados:

## Antibióticos

### Aminoglucósidos

La tobramicina es el aminoglucósido más ampliamente utilizado en forma nebulizada. En un metaanálisis, la tobramicina nebulizada es el fármaco que mayor beneficio ha demostrado en el tratamiento prolongado

**Tabla 3.** Retos de la terapia antimicrobiana en estado crítico

Antimicrobiano	Propiedades del antimicrobiano	Índice pK/pD óptimo	Estrategia de optimización de la dosis	Ajustes de dosificación	Dosificación en técnicas extracorpóreas
<b>Ceftazidima/ avibactam</b>  Dosis estándar: 2 g/0,5 g cada 8 h a pasar en 2 h <sup>87</sup>	CAZ: Hidrófilo (log P = -1,6) <sup>134</sup> PM = 456,5 Da <sup>134</sup> UPP < 10% <sup>134</sup> Vd = 0,21-0,28 l/kg <sup>134</sup> Excreción renal: 85% inmodificado <sup>88</sup> Excreción biliar < 1% <sup>88</sup>	CAZ: %100 ft > 4 x CMI <sup>89</sup>	Administración de dosis de carga seguida de perfusión prolongada o continua <sup>90</sup> . En base a datos de ceftazidima: 15 mg/kg + 6 g BPC (ClCr < 60 ml/min) <sup>91</sup>	IR según perfusión: Prolongada en 2 h: - ClCr 31-50: 1 g/0,25 g cada 8 h <sup>87</sup> - ClCr 16-30 ml/min: 0,7 g/0,1875 g cada 12 h <sup>87</sup> - ClCr 6-15 ml/min: 0,7 g/0,1875 g cada 24 h <sup>87</sup> Continua (en base a datos de ceftazidima): La dosis de carga no debe ajustarse - ClCr 31-50 ml/min: 4 g/1 g BPC en 24 h <sup>91</sup> - ClCr 11-29 ml/min: 2 g/0,5 g BPC en 24 h <sup>92</sup> IH: no se requiere <sup>87</sup>	HDI (dializa el 80% <sup>88</sup> ): 1 g/0,25 cada 24 h (después de la diálisis) <sup>88</sup> HFVVC: 1 g/0,25 g cada 8 h <sup>93</sup> HDVVC: 2 g/0,5 g cada 8 h <sup>94</sup> . Aclaramiento que depende significativamente de la tasa de dializado. AVI presenta un rápido aclaramiento, especialmente en tasas elevadas <sup>95</sup> HDFVVC: 2 g/0,5 g cada 8 h en tasas de dializado 1,5 l/g <sup>88</sup> ECMO: datos no disponibles para CAZ-AVI. Para CAZ la literatura sugiere escasa afectación <sup>96</sup> , aunque terapias prolongadas podrían relacionarse con incrementos de las concentraciones plasmáticas
	AVI: Hidrófilo (log P = -3,6) <sup>134</sup> PM = 265,25 Da <sup>134</sup> UPP = 5,7-8,2% <sup>134</sup> Vd = 0,3 l/kg <sup>134</sup> Excreción renal: 95% inmodificado <sup>88</sup>	AVI: %ft > CT			
<b>Ceftolozano/ tazobactam</b>  Dosis estándar: 1 g/0,5 g-2 g/1 g cada 8 h a pasar en 1 h <sup>97</sup>	CEF: Hidrófilo (log P ceftolozano = -6,2) <sup>134</sup> PM = 666,7 Da <sup>134</sup> UPP = 30% <sup>134</sup> Vd = 0,2 l/kg <sup>134</sup> Excreción renal: 95% inmodificado <sup>88</sup>	CEF: %100 ft > 4 x CMI <sup>89</sup>	Administración de dosis de carga seguida de perfusión prolongada o continua <sup>98</sup>	IR: - ClCr > 50 ml/min: IIA y ITU: 1 g/0,5 g cada 8 h <sup>97</sup> NAV y NIH: 2 g/1 g cada 8 h <sup>97</sup> - ClCr 30-50 ml/min: IIA y ITU: 0,5 g/0,25 g cada 8 h <sup>97</sup> NAV y NIH: 1 g/0,5 g cada 12-8 h, 0,5 g/0,25 g cada 8 h <sup>97</sup> - ClCr 15-29 ml/min: IIA y ITU: 250 mg/125 mg cada 8 h <sup>97</sup> NAV y NIH: 500 mg/25 mg cada 8 h <sup>97</sup> - ClCr < 15 ml/min: 1 g/0,5 g cada 24 h IIA y ITU: 500 mg/250 mg de carga seguido de 100 mg/50 mg cada 8 h <sup>91</sup> NAV y NIH: 1,5/0,75 g de carga seguido de 300 mg/150 mg cada 8 h <sup>91</sup> IH: no se requiere <sup>97</sup>	HDI (dializa 60% <sup>88</sup> ): IIA y ITU: 500 mg/250 mg de carga seguido de 100 mg/50 mg cada 8 h (después de la diálisis) <sup>97</sup> NAV y NIH: 1,5/0,75 g de carga seguido de 300 mg/150 mg cada 8 h (después de la diálisis) <sup>97</sup> . Alternativa: 1 g/0,5 g de carga 3 días a la semana después de la diálisis <sup>88</sup> HFVVC y HDVVC: 1 g/0,5 g cada 8 h <sup>88,99</sup> HDFVVC: 2 g/1 g cada 8 h <sup>88</sup> ECMO: Aumento Vd <sup>91</sup> ; CS mínimo <sup>91</sup> ; Disminución 37% aclaramiento tazobactam <sup>88</sup> . No es necesario ajuste <sup>88</sup>
	TAZ: Hidrófilo (log P tazobactam = -1,4) <sup>134</sup> PM = 300,29 Da <sup>134</sup> UPP = 16-21% <sup>134</sup> Vd = 0,3 l/kg <sup>134</sup> Excreción renal: 70% inmodificado <sup>88</sup>	TAZ: %ft > CT			

**Tabla 3 (cont.). Retos de la terapia antimicrobiana en estado crítico**

Antimicrobiano	Propiedades del antimicrobiano	Índice pK/pD óptimo	Estrategia de optimización de la dosis	Ajustes de dosificación	Dosificación en técnicas extracorpóreas
<b>Meropenem/vaborbactam</b> Dosis estándar: 2 g/2 g cada 8 h a pasar en 3 h <sup>100</sup>	MER: Hidrófilo (log P = -0,6) <sup>134</sup> PM = 383,5 Da <sup>134</sup> UPP = 2% <sup>134</sup> Vd = 0,25 l/kg <sup>134</sup> Excreción renal: 70% inmodificado <sup>88</sup> Excreción biliar mínima <sup>88</sup>  VAR: Hidrófilo (log P = 1,02) <sup>134</sup> PM = 297,14 Da <sup>134</sup> UPP = 33% <sup>134</sup> Vd = 0,3 l/kg <sup>134</sup> Excreción renal: 80-90% inmodificado <sup>88</sup>	%100 ft > 4 x CMI <sup>89</sup>          %ft > CMI	Administración en perfusión prolongada de 3 h <sup>100</sup>  En base de datos de meropenem: 2 g/2 g cada 8 h en BPC <sup>91</sup>	IR: - CICr 39-20 ml/min: 2 g/2 g cada 8 h <sup>101</sup> - CICr 19-10 ml/min: 1 g/1 g cada 12 h <sup>101</sup> - CICr < 10 ml/min: 0,5 g/0,5 g cada 12 h <sup>101</sup> IH: no se requiere <sup>101</sup>  Continua (en base a datos de meropenem): La dosis de carga no debe ajustarse - CICr 30-49 ml/min: 1 g/1g BPC cada 8 h en BPC <sup>91</sup> - CICr 10-29 ml/min: 1 g/1g cada 12 h en BPC <sup>91</sup>	HDI (dializa < 50% <sup>88</sup> ): 0,5 g/0,5 g cada 12 h después de la diálisis <sup>88</sup> HFVVC: 0,5 g/0,5 g cada 8 h para flujo 1-2 l/h o 1 g/1 g cada 8 h para flujo de 3-4 l/h <sup>88</sup> HDVVC: No se dispone de datos para MER-VAR HDFVVC: No se dispone de datos para MER-VAR. Aunque para MER 1 g-2 g/8 h <sup>88</sup> ECMO: datos no disponibles para MER-VAR, no obstante la literatura sugiere que MER presenta escasa afectación (aumento Vd, CS mínimo) <sup>91</sup>
<b>Isavuconazol</b> Dosis estándar i.v./v.o.: 200 mg cada 8 h durante 48 h + 200 mg cada 24 h (12 h o 24 h después de la dosis de carga) <sup>102</sup>	Elevada lipofilia (log P = 4,14) <sup>134</sup> PM = 437,5 Da <sup>134</sup> UPP > 99% <sup>134</sup> Vd = 5 l/kg <sup>134</sup> Excreción renal 40% metabolitos inactivos y < 1% como isavuconazol <sup>88</sup>	f AUC/MIC = 25-50 <sup>103</sup>		IR: no se requiere ajuste, incluso en IR terminal <sup>102</sup> IH: en Child-Pugh C podría ser necesario reducción del 50% de la dosis. Evitar a ser posible <sup>104</sup>	Las características de isavuconazol pueden hacerle susceptible de presentar alteraciones de las concentraciones plasmáticas en presencia de técnicas extracorpóreas. Se recomienda la monitorización de dichas concentraciones No se dializa, por lo que no se requieren ajustes en diálisis <sup>102</sup> . Se ha reportado un caso donde se observó en diálisis sostenida de baja eficiencia una reducción del 42% de las concentraciones de ISA <sup>105</sup> ECMO: se ha reportado un caso donde se observó un elevado secuestro y depósito de isavuconazol en el circuito. Podría llegar a requerirse doblar la dosis estándar <sup>106</sup>

AVI: avibactam; BPC: bomba de perfusión continua; CAZ: ceftazidima; CEF: ceftolozano; CICr: aclaramiento de creatinina; CMI: concentración mínima inhibitoria; CS: secuestro por el circuito; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; fAUC/MIC: área bajo la curva de concentración libre de antibiótico; ft: tiempo de concentración libre de antibiótico; HDFVVC: hemofiltración venovenosa continua; HDI: hemodiálisis intermitente; HDVVC: hemodiálisis venovenosa continua; HFVC: hemofiltración venovenosa continua; IH: insuficiencia hepática; IIA: infección intraabdominal; IR: insuficiencia renal; ISA: isavuconazol; ITU: infección urinaria; MER: meropenem; NAV: neumonía asociada a la ventilación; NIH: neumonía intrahospitalaria; PM: peso molecular; TAZ: tazobactam; UPP: unión a proteínas plasmáticas; VAR: vaborbactam; Vd: volumen de distribución.

frente a *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes con FQ<sup>113</sup>. Las altas dosis requeridas y el uso prolongado suscitan cierta preocupación respecto a su posible toxicidad renal, descrita en algunos casos concretos<sup>14,115</sup>.

Otro fármaco de este grupo utilizado por vía nebulizada es la amikacina. La formulación estándar tiene el riesgo de absorción sistémica con niveles similares a la amikacina endovenosa con el potencial riesgo de efectos secundarios<sup>108</sup>. Se ha creado una nueva formulación, amikacina liposomal nebulizada, que aumenta la concentración local del fármaco disminuyendo su absorción sistémica. Se ha utilizado en pacientes con FQ con buena tolerabilidad, pero sin demostrar superioridad sobre la nebulización convencional de tobramicina<sup>116</sup>. Por otra parte, la amikacina liposomal

nebulizada ha demostrado en un ensayo clínico mayor negativización de los cultivos añadida al tratamiento habitual de la infección pulmonar por *Mycobacterium avium complex* refractaria al tratamiento convencional<sup>117</sup>. Por ello, se ha convertido en un nuevo fármaco prometedor como parte del régimen de tratamiento en las infecciones respiratorias por micobacterias no-tuberculosas.

**Colistina**

La formulación utilizada de colistina nebulizada es el colistimetato de sodio, que posteriormente se convierte *in vivo* en colistina sulfato<sup>108</sup>. Este ha sido el antibiótico nebulizado más utilizado en el tratamiento de las infeccio-

nes respiratorias por bacilos gramnegativos multiresistentes. La dosis utilizada en pacientes con NAV ha sido muy diversa, desde 1 millón de UI cada 12 horas hasta 5 millones de UI cada 8 horas<sup>108</sup>, por lo que los datos son difíciles de analizar. Aunque un metaanálisis encontró una menor mortalidad al añadir colistina nebulizada al tratamiento con colistina endovenosa en el tratamiento de la NAV<sup>118</sup>, como ya se ha comentado anteriormente, la utilidad de antimicrobianos nebulizados en el tratamiento de la NAV sigue siendo controvertida, así como la dosificación adecuada de la colistina nebulizada. Dado que la absorción sistémica de la nebulización de colistimato de sodio es casi nula, no se ha descrito la aparición de nefrotoxicidad secundaria al tratamiento nebulizado<sup>115</sup>.

#### Aztreonam

La formulación de aztreonam lisina es un fármaco nebulizado aprobado para el tratamiento de la infección crónica por *P. aeruginosa* en pacientes diagnosticados de FQ<sup>107</sup>. Sin embargo, no ha conseguido demostrar el mismo beneficio en ensayos clínicos realizados en pacientes con bronquiectasias no FQ<sup>119</sup>.

#### Fluoroquinolonas

El antibiótico más utilizado ha sido ciprofloxacino nebulizado. En concreto, se ha utilizado la formulación liposomal de ciprofloxacino en ensayos clínicos fase III en pacientes con bronquiectasias no FQ. Los resultados de dos ensayos clínicos fueron contradictorios; en uno de ellos se objetivó un beneficio en cuanto al tiempo frente a la reagudización respiratoria, mientras que en otro no pudo observarse<sup>120</sup>. Así pues, son necesarios nuevos estudios para determinar el beneficio del uso de este fármaco nebulizado en la práctica clínica diaria.

### Antifúngicos

#### Anfotericina B nebulizada

La anfotericina B nebulizada, principalmente su formulación liposomal, ha sido ampliamente utilizada como profilaxis antifúngica en los receptores de trasplante pulmonar<sup>121</sup>. Aunque no se dispone de ensayos clínicos en esta población, los datos publicados en diferentes estudios son favorables en cuanto a su efectividad a largo plazo, su tolerabilidad y su influencia en las pruebas de función respiratoria<sup>122,123</sup>. Teniendo en cuenta la experiencia acumulada en la profilaxis, también se ha utilizado como tratamiento antifúngico, aunque los estudios se limitan a descripciones de casos<sup>124</sup>.

#### Azoles

La experiencia con azoles nebulizados es menor, pero algunos estudios muestran cómo las características fisicoquímicas tanto de posaconazol como de voriconazol son adecuadas para la nebulización<sup>125</sup>. Se han descrito casos de pacientes trasplantados pulmonares con infecciones fúngicas invasivas tratadas adecuadamente con estos azoles nebulizados<sup>125,126</sup>.

#### Equinocandinas

Se ha descrito que las características fisicoquímicas de micafungina y anidulafungina son adecuadas para la nebulización<sup>127</sup>. Recientemente se han documentado dos receptores de trasplante pulmonar con traqueo-bronquitis por *Scopulariopsis* spp. tratados con éxito con micafungina nebulizada<sup>128</sup>. Por consiguiente, estos fármacos podrían utilizarse de forma individualizada en este tipo de infecciones difíciles de tratar y resistentes a la mayoría de antifúngicos.

### Modelos pK/pD para la personalización de la terapia antimicrobiana

Una estrategia esencial para personalizar el tratamiento antimicrobiano consiste en el desarrollo de modelos pK/pD. Para la optimización del tratamiento antimicrobiano debe conocerse el comportamiento pK/pD de los fármacos tras la administración de una dosis definida. La variabilidad inherente a la vida: intraindividual, interindividual, en los procesos de liberación, absorción, metabolismo y excreción (LADME) y en el resultado (eficacia y/o toxicidad) dificultan dicha optimización. La medición de esta variabilidad, así como la identificación y cuantificación de los diversos fac-

tores que influyen en ella, contribuirá a alcanzar el objetivo de optimización de los regímenes de dosificación con precisión adecuada<sup>129,130</sup>.

**Antibioticoterapia y modelos poblacionales.** Los estudios pK/pD en distintas poblaciones permiten: (i) la cuantificación de las alteraciones de los parámetros pK de un fármaco en un determinado grupo de pacientes y su variabilidad intra e interindividual; (ii) la individualización/optimización de los regímenes de dosificación en base a las concentraciones sanguíneas del fármaco, la dosis administrada y los parámetros pK poblacionales, y (iii) el establecimiento de recomendaciones de dosificación iniciales óptimas mediante la inclusión de variables clínicas de fácil obtención y sin coste añadido<sup>130,131</sup>.

El objetivo es conseguir concentraciones del antibiótico en la biofase capaces de erradicar el microorganismo sin producir efectos tóxicos. La utilización en la práctica clínica de modelos matemático-estadísticos basados en conceptos pK/pD facilita la predicción de resultados terapéuticos y el diseño de regímenes óptimos de dosificación<sup>131</sup>.

La información proporcionada por los modelos pK/pD poblacionales es la base para la individualización posterior de la posología. Es preciso conocer los parámetros pK individuales (y el perfil individual de concentraciones-tiempo) del fármaco, para relacionarlos con la medida farmacodinámica asociada a efecto y toxicidad. En el caso de los antimicrobianos, la variable pD más aceptada es la CMI del fármaco frente al microorganismo causante de la infección.

La creación de modelos poblacionales pK/pD en antibioticoterapia en una determinada población de pacientes aporta información sobre los individuos incluidos en el estudio y permite la extrapolación a nuevos pacientes de la misma población optimizando las dosis iniciales y de mantenimiento a tiempo real, considerando los índices pK/pD previamente descritos.

La inclusión de covariables en el modelo permite refinar y optimizar los regímenes de dosificación en situaciones especiales, tales como: insuficiencia renal, edades extremas, alteraciones bioquímicas, etc.<sup>132,133</sup>. Esto es así porque, además, incorporan variabilidad en los procesos pK/pD a distintos niveles<sup>134,135</sup>.

Sin duda, son una herramienta idónea para su aplicación en poblaciones de pacientes no incluidas en los ensayos clínicos y para los que la información de dosificación y efectos secundarios de un antimicrobiano puede ser contradictoria, limitada o incluso desconocida. Pero en ningún caso son sustituciones de los ensayos clínicos en pacientes.

En la tabla 4 se muestran las principales ventajas e inconvenientes de los modelos pK/pD<sup>134,135</sup>.

**Modelización poblacional.** Para la aplicación de la pK en la práctica clínica es necesario especificar modelos matemático-estadísticos que describan la evolución de las concentraciones del medicamento a lo largo del tiempo. Dichos modelos se definen por ecuaciones matemáticas que incluyen los parámetros pK que caracterizan el comportamiento del fármaco y permiten predecir el perfil de concentraciones-tiempo tras la administración de una dosis conocida de fármaco<sup>136</sup>.

Los métodos actuales más habituales para la estimación de los parámetros pK pueden englobarse así: (i) métodos de estimación pK individual y (ii) métodos de estimación pK poblacional. En los primeros se estudia la pK de un fármaco en un individuo sin considerar la variabilidad de los parámetros pK obtenidos en otros individuos. En los modelos pK poblacionales el objetivo es la identificación y cuantificación de la variabilidad de las concentraciones del fármaco entre individuos de una determinada población que reciben una dosis estándar de un fármaco<sup>136</sup>.

**Tabla 4.** Ventajas e inconvenientes de los modelos pK/pD

Ventajas	Inconvenientes
Datos y resultados rápidos frente a ensayos clínicos	Necesidad de premisas y asunciones previas que han de ser lo más rigurosas, precisas y certeras posible
Ahorro económico	Imprescindible garantizar la robustez del modelo
	Las técnicas matemático-estadísticas empleadas en la validación de los modelos pueden ser complejas y de ejecución lenta

**Tabla 5.** Monitorización farmacocinética en práctica clínica<sup>137</sup>

Datos necesarios
– Una o varias concentraciones séricas antibiótico (pK)
– Los parámetros pK poblacionales (estimados <i>a priori</i> )
– Aplicación informática (método bayesiano)
– Diana terapéutica: índice pK/pD

pD: farmacodinámico; pK: farmacocinético.

La individualización posológica de los regímenes de dosificación de antibióticos es un buen ejemplo de terapia personalizada. La monitorización terapéutica de las concentraciones sanguíneas de fármaco tras una dosis conocida del antimicrobiano es la herramienta empleada a tal fin. La monitorización pK es altamente recomendable en la práctica clínica y precisa de unos datos imprescindibles para su interpretación (Tabla 5). Tras la obtención de muestras sanguíneas de un antimicrobiano después de la administración de una dosis conocida de fármaco, es posible estimar los parámetros pK individuales (perfil de concentraciones-tiempo) y establecer la relación pK/pD idónea según el tipo/familia de antimicrobiano. Esta información es la base para la optimización de los regímenes posológicos. Esta estimación se realiza mediante análisis matemático-estadístico de regresión no lineal y método bayesiano, ya que es posible estimar los parámetros pK individuales partiendo de información del comportamiento pK del fármaco en una población determinada (información *a priori*). La integración de los datos pK poblacionales junto con datos de CMI locales o regionales para un determinado microorganismo y antibiótico permiten evaluar, mediante simulaciones de Monte Carlo, la capacidad predictiva —en cuanto a optimización de los índices pK/pD— de distintos regímenes posológicos del antibiótico. Esto facilita la recomendación de regímenes iniciales de dosificación del antimicrobiano para optimizar la terapia desde el inicio del tratamiento en base a las covariables que influyen en su variabilidad.

## Bibliografía

1. Training towards Personalized Antibiotic Treatment. TIPAT Project. H2020. CORDIS. European Commission [Internet] [consultado 06/06/2021]. Disponible en: <https://cordis.europa.eu/project/id/861323/es>
2. Moser C, Lerche CJ, Thomsen K, Hartvig T, Schierbeck J, Jensen PØ, et al. Antibiotic therapy as personalized medicine - general considerations and complicating factors. *APMIS*. 2019;127(5):361-71. DOI: 10.1111/apm.12951. PMID: 30983040
3. Harper S. Economic and social implications of aging societies. *Science*. 2014;346(6209):587-91.
4. Pea F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(10):1087-100. DOI: 10.1080/17425255.2018.1528226
5. Pea F. Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;24:18-22. DOI: 10.1016/j.coph.2015.06.006
6. Gianratano A, Green SE, Nicolau DP. Review of antimicrobial use and considerations in the elderly population. *Clin Interv Aging*. 2018;13:657-67. DOI: 10.2147/CIA.S133640
7. Scott MM, Liang SY. Infections in Older Adults. *Emerg Med Clin North Am*. 2021;39(2):379-94. DOI: 10.1016/j.emc.2021.01.004
8. Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, Simonassi-Paiva B, Pereira RV, Pogue R, et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;59:9-21. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2021.01.006
9. Hyernard C, Breining A, Duc S, Kobeh D, Dubos M, Prevel R, et al. Atypical Presentation of Bacteremia in Older Patients Is a Risk Factor for Death. *Am J Med*. 2019;132(11):44-1352.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.049
10. Maher D, Ailabouni N, Mangoni AA, Wiese MD, Reeve E. Alterations in drug disposition in older adults: a focus on geriatric syndromes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(1):41-52. DOI: 10.1080/17425255.2021.1839413
11. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(4):791-815. DOI: 10.1016/j.idc.2009.06.008
12. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. Informe de utilización de medicamentos U/AUL/V1/15012014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet] [consultado 06/06/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
13. Jump RLP, Canaday DH. Aging Has Unique Effects on the Risks, Presentation, Diagnosis, Treatment, and Prognosis of Infectious Diseases. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):xiii-xv. DOI: 10.1016/j.idc.2017.08.001
14. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):997-1004.
15. Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs and Aging*. 2015;32(12):999-1008.
16. Cotreau MM, Von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):33-60.
17. Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):540-4.
18. Wynne H. Drug metabolism and ageing. *J Br Menopause Soc*. 2005;11(2):51-6.
19. Noreddin A, ElKhatib W, Haynes V, ElKhatib W. Optimal Dosing Design for Antibiotic Therapy in the Elderly: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Perspective. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2008;3(1):45-52.
20. Reeve E, Wiese MD, Mangoni AA. Alterations in drug disposition in older adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(4):491-508.
21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
22. Levey AS, Stevens LA, Frcp C, Schmid CH, Zhang YL, Iii AFC, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
23. Moist LM, Lok CE, Vachharajani TJ, Xi W, Aljaishi A, Polkinghorne KR, et al. Optimal hemodialysis vascular access in the elderly patient. *Semin Dial*. 2012;25(6):640-8. DOI: 10.1111/sdi.12037

**Modelos pK con los nuevos antimicrobianos.** En el caso de los antibióticos nuevos, se dispone de un estudio en pacientes con FQ y exacerbaciones infecciosas por *P. aeruginosa*<sup>138</sup>. En este modelo pK/pD poblacional los autores demuestran que el aclaramiento plasmático de ceftolozano/tazobactam es comparable al obtenido en pacientes adultos sin FQ. Por el contrario, observan una disminución del Vd central en pacientes con FQ. A partir de estos datos, pudieron evaluar la probabilidad de lograr el objetivo terapéutico ( $fT_{>CIM}$ : 60%), mediante simulaciones de Monte Carlo, sugiriendo que una dosis de 1,5 g/ 8 h, en infusión de 60 minutos, permite alcanzar la diana terapéutica en el 39%, 60% y 100% de los casos para una CIM de 8, 4 y 2 mg/l, respectivamente. Asimismo, para una dosis de 3 g/8 h, estos mismos porcentajes optimizan el objetivo para CIM de 16, 8 y 4 mg/l, respectivamente. Estos datos facilitan la optimización de regímenes posológicos en futuros pacientes con FQ.

Isavuconazol es un nuevo antifúngico indicado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis. Un modelo pK poblacional permitió evaluar la necesidad de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática<sup>139</sup>. Se observó que el CL del fármaco disminuye en función del grado de alteración hepática y que el Vd está influido por el índice de masa corporal. Estos datos permitieron simular los perfiles pK de pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática y demostrar que, en estos pacientes, las concentraciones medias de isavuconazol en equilibrio estacionario aumentan menos de dos veces la concentración mínima observada en individuos sanos y que no se producen efectos secundarios. En estas condiciones, se determinó que no era necesario el ajuste de dosis de isavuconazol en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de interés

Sin conflictos de intereses.

24. Hernández-Ruiz V, Forestier E, Gavazzi G, Ferry T, Grégoire N, Breilh D, et al. Subcutaneous Antibiotic Therapy: The Why, How, Which Drugs and When. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(1):50-5.e6. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.04.035
25. Azevedo EF, Barbosa LA, De Bortoli Cassianilli SH. Subcutaneous administration of antibiotics: An integrative literature review. *ACTA Paul Enferm.* 2012;25(6):817-22.
26. Caccialanza R, Constans T, Cotogni P, Zaloga GP, Pontes-Arruda A. Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition: A Review. *J Parenter Enter Nutr.* 2018;42(2):296-307.
27. Duems-Noriega O, Ariño-Blasco S. Subcutaneous fluid and drug delivery: Safe, efficient and inexpensive. *Rev Clin Gerontol.* 2015;25(2):117-46.
28. Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Cray MA. Dysphagia in the elderly: Management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging.* 2012;7:287-98.
29. Hilmer SN, Gnjjidic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(1):86-8.
30. Levison ME. Use of Selected Antibiotics in the Elderly Topical Collection on Infectious Diseases in the Elderly. *Curr Geriatr Reports.* 2015;4(1):105-15.
31. Falcone M, Paul M, Tiseo G, Yahav D, Prendki V, Friberg LE, et al. Considerations for the optimal management of antibiotic therapy in elderly patients. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:325-33. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.02.022
32. Khosravi AMS. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(2):221-7.
33. Zhou Q, Li W, Zeng S, Yu LS. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9(1):259-71.
34. Preissner S. Drug Interactions Involving the Cytochrome P450 Enzymes: Analysis of Common Combinations of Antibiotics and Pain Relieving Drugs. *J Drug Metab Toxicol.* 2012;03(05).
35. Cullinan S, O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S. Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risks in older patients. *Age Ageing.* 2016;45(1):115-20.
36. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi SMM. Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription. *Ann Intern Med.* 2013;158(12):869-76.
37. Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Macrolide-induced digoxin toxicity: A population-based study. *Clin Pharmacol Ther [Internet].* 2009;86(4):383-6. DOI: 10.1038/clpt.2009.127
38. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loufy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in elderly receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: A population-based study. *Arch Intern Med.* 2010;170(12):1045-9.
39. Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonyleureas. *JAMA Intern Med.* 2014;174(10):1605-12.
40. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med.* 2012;125(2):183-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.08.014
41. Dumitru I, Dumitrascu M, Vlad N, Cernat R, Ilie-Serban C, Hangan A, et al. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Associated with COVID-19. *Antibiotics.* 2021;10(5):561. DOI: 10.3390/antibiotics10050561
42. Holyk A, Belden V, Lee JJ, Musick W, Keul R, Britz GW, et al. Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis: A case report. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):254-6.
43. Diel B, Sánchez I, Arcenillas P, Cuchi E, Gómez I, González de Molina FJ, et al. Ceftolozane/tazobactam in the treatment of osteomyelitis and skin and soft-tissue infections due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical and microbiological outcomes. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(3):498-502. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.003
44. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenberg J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet.* 2015;385(9981):1949-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0
45. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenberg J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1462-71.
46. Desai AV, Han D, Kowalski DL, Lademacher C, Pearlman H, Yamazaki T. No dose adjustment for isavuconazole based on age or sex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(6):1-8.
47. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009 [consultado 23/01/2019];302(21):2323. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952319>
48. Martin SJ, Yost RJ. Infectious diseases in the critically ill patients. *J Pharm Pract.* 2011;24(1):35-43.
49. Marshall JC, Charbonney E, Gonzalez PD. The Immune System in Critical Illness. *Clin Chest Med.* 2008;29(4):605-16. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.08.001
50. Bermejo-Martín JF, Martín-Loeches I, Bosinger S. Inflammation and infection in critical care medicine. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:456256.
51. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):47.
52. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA.* 2020;323(15):1478-87.
53. Despotovic A, Milosevic B, Milosevic I, Mitrovic N, Cirkovic A, Jovanovic S, et al. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit—Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *Am J Infect Control.* 2020;48(10):1211-5. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.01.009
54. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multi-resistencia antibiotica en unidades de criticos. *Med Intensiva.* 2011;35(1):41-53.
55. Huynh D, Nguyen NQ. Intestinal absorption and enteral nutrition support during critical illness. En: *Diet and Nutrition in Critical Care [Internet].* New York: Springer; 2015 [consultado 13/05/2021], p. 1297-311. Disponible en: [https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-7836-2\\_95](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-7836-2_95)
56. Krejci V, Hillebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1456-63.
57. Vermette D, Hu P, Canarie MF, Funaro M, Glover J, Pierce RW. Tight junction structure, function, and assessment in the critically ill: a systematic review. *Intensive Care Med Exp.* 2018;6(1):1-18. DOI: 10.1186/s40635-018-0203-4
58. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Ching K, et al. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):454-60. DOI: 10.1007/s00134-007-0942-2
59. Zhu LL, Zhou Q. Therapeutic concerns when oral medications are administered nasogastrically. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(4):272-6.
60. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961b1f
61. Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ. Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environ Int.* 2016;86:140-9. DOI: 10.1016/j.envint.2015.10.015
62. Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc.* 2015;16(2):147-53. DOI: 10.1177/1751143714564816
63. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinetics.* 2011;50(2):99-110.
64. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-51.
65. Brodersen R. Competitive Binding of Bilirubin and Drugs to Human Serum Albumin Studied by Enzymatic Oxidation. *J Clin Invest.* 1974;54(6):1353-64. DOI: 10.1172/JCI107882
66. Seifert SM, Castillo-Mancilla JR, Eerlandson KM, Anderson PL. Inflammation and pharmacokinetics: potential implications for HIV-infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(6):641-50. DOI: 10.1080/17425255.2017.1311323
67. Beunders R, Schütz MJ, van Groenendaal R, Leijte GP, Kox M, van Eijk LT, et al. Endotoxemia-Induced Release of Pro-inflammatory Mediators Are Associated With Increased Glomerular Filtration Rate in Humans in vivo. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:559671. DOI: 10.3389/fmed.2020.559671
68. Chen IH, Nicolau DP. Augmented renal clearance and how to augment antibiotic dosing. *Antibiotics.* 2020;9(7):1-12.
69. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:479730. DOI: 10.1155/2013/479730
70. Rea RS, Capitano B. Optimizing use of aminoglycosides in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(6):596-603.
71. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care.* 2019;23(11):104. DOI: 10.1186/s13054-019-2378-9
72. Taccone FS, Laupland KB, Montravers P. Continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics for all critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1604-6.

73. Smith RP, Balth AL, Franke MA, Michelsen PB, Bopp LH. Levofloxacin penetrates human monocytes and enhances intracellular killing of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45(4):483-8.
74. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, *et al*. Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(5):1098-104. DOI: 10.1128/AAC.42.5.1098
75. Roberts JA, Alobaid AS, Wallis SC, Perner A, Lipman J, Sjövall F. Defining optimal dosing of ciprofloxacin in patients with septic shock. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(6):1662-9.
76. Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, Morris PE, Neyra JA. Continuous Versus Intermit- tent Infusion of Vancomycin and the Risk of Acute Kidney Injury in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2020;48(6):912-8. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004326
77. Grégoire N, Marchand S, Ferrandière M, Lasocki S, Seguin P, Vourc'h M, *et al*. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(1):117-25. DOI: 10.1093/jac/dky374
78. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, *et al*. Therapeu- tic drug monitoring of linezolid: A retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4605-10.
79. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical Phar- macodynamics of Linezolid in Seriously Ill Patients Treated in a Compassionate Use Programme. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(15):1411-23.
80. Saravolatz LD, Pea F, Viale P. The Antimicrobial Therapy Puzzle: Could Pharma- cokinetic-Pharmacodynamic Relationships Be Helpful in Addressing the Issue of Appropriate Pneumonia Treatment in Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis*. 2006;42(12):1764-71. DOI: 10.1086/504383
81. Corcione S, Pagani N, Baietto L, Fanelli V, Urbino R, Ranieri VM, *et al*. Pharma- cokinetics of high dosage of linezolid in two morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(8):2417-8. DOI: 10.1093/jac/dkv126. Erratas en: *J Antimi- crob Chemother*. 2015;70(10):2925
82. Morata L, Cuesta M, Rojas JF, Rodríguez S, Brunet M, Casals G, *et al*. Risk fac- tors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1913-7.
83. Ide T, Takesue Y, Ikawa K, Morikawa N, Ueda T, Takahashi Y, *et al*. Population phar- macokinetics/pharmacodynamics of linezolid in sepsis patients with and without continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(5):745-51. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.01.021
84. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, *et al*. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(9):2128-33.
85. Tsuji Y, Holford NHG, Kasai H, Ogami C, Heo YA, Higashi Y, *et al*. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(8):1758-72.
86. Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection*. 2014;42(6):1007-12.
87. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Zavi- cefta 2 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión. Internet [consultado 03/06/2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161109001/FT\\_1161109001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161109001/FT_1161109001.html)
88. Mensa J, Soriano A, López-Suñé E, Llinares P, Barberán J, Zboromyrska Y. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2021. Ficha Técnica Stribild con texto revisado en mayo 2013 31ª Ed. Antares. 2021.
89. Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, Hites M, Dugernier T, Spapen H, *et al*. Optimiz- ing  $\beta$ -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacody- namics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(7):677-88.
90. Goncette V, Layios N, Descy J, Fripiat F. Continuous Infusion, Therapeutic Drug Monitoring and Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy with Ceftazidime-Avi- bactam: a Retrospective Cohort Study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;0:17.
91. Sanford Guide. App Version 5.0.4. Antimicrobial Therapy, Inc. 2020.
92. Nicolau DP, McNabb JC, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous ver- sus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with noso- comial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(6):497-504. DOI: 10.1016/ s0924-8579(01)00329-6
93. Wenzler E, Bunnell KL, Bleasdale SC, Benken S, Danziger LH, Rodvold KA. Phar- macokinetics and dialytic clearance of ceftazidime-avibactam in a critically ill patient on continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7).
94. Soukup P, Faust AC, Edpuganti V, Putnam WC, McKinnell JA. Steady-State Ceftazidime-Avibactam Serum Concentrations and Dosing Recommendations in a Critically Ill Patient Being Treated for *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia and Undergoing Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Pharmacotherapy*. 2019;39(12):1216-22.
95. Bunnell KL, Wenzler E, Danziger LH, Rodvold KA. Clearance of ceftazidime- avibactam in an in vitro continuous venovenous hemodialysis model. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(suppl\_1):S294-S295.
96. Kühn D, Metz C, Seiler F, Wehrfritz H, Roth S, Alqudrah M, *et al*. Antibiotic thera- peutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Crit Care*. 2020;24(1):1-11. DOI: 10.1186/s13054-020-03397-1
97. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Zer- baxa. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151032001/FT\\_1151032001.htm](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151032001/FT_1151032001.htm)
98. Pilmis B, Petitjean G, Lesprit P, Lafaurie M, El Helali N, Le Monnier A, *et al*. Conti- nuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(8):1457-61.
99. Sime FB, Lässig-Smith M, Starr T, Stuart J, Pandey S, Parker SL, *et al*. A population pharmacokinetic model-guided evaluation of ceftolozane-tazobactam dosing in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimi- crob Agents Chemother*. 2020;64(1):1-11.
100. Vaborem [Ficha técnica]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181334001/FT\\_1181334001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181334001/FT_1181334001.html)
101. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, eds. Guía San- ford de terapéutica antimicrobiana. México: Editorial Médica AWWESA; 2019.
102. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Cre- semba. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181334001/FT\\_1181334001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181334001/FT_1181334001.html)
103. Lepak AJ, Marchillo K, VanHecker J, Diekema D, Andes DR. Isavuconazole phar- macodynamic target determination for *Candida* species in an in vivo murine disse- minated candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5642-8.
104. Huang H, Xie H, Chaphekar N, Xu R, Venkataraman R, Wu X. A Physiologica- lly Based Pharmacokinetic Analysis To Predict the Pharmacokinetics of Intravenous Isavuconazole in Patients with or without Hepatic Impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(5):e02032-20.
105. Lahmer T, Baires GB, Heilmair M, Schmid RM, Sörgel F, Kinzig M, *et al*. Influence of sustained low-efficiency dialysis treatment on isavuconazole plasma levels in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(11):1-4.
106. Zhao Y, Seelhammer TG, Barreto EF, Wilson JW. Altered Pharmacokinetics and Dosing of Liposomal Amphotericin B and Isavuconazole during Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(1):89-95.
107. Debnath SK, Srivastava R, Debnath M, Omri A. Status of inhalable antimicro- bial agents for lung infection: progress and prospects. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(10):1251-70. DOI: 10.1080/17476348.2021.1919514
108. Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, Danziger LH. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):581-632.
109. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, *et al*. Consen- sus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):562-84. DOI: 10.1592/phco.30.6.562
110. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, *et al*. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneu- monia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-111.
111. Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Chastre J, Blot S, Poulakou G, *et al*. Use of nebu- lized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mecha- nically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):629-39.
112. Sweeney DA, Kalil AC. Why don't we have more inhaled antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia? *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(10):1195-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.018
113. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long- term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3
114. Langley A, Cottingham L. Detectable serum tobramycin concentrations in a patient with renal dysfunction receiving tobramycin by inhalation. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(15):1385-6. DOI: 10.2146/ajhp100683
115. Trone DJ, Hall EA. Therapeutic drug monitoring of inhaled tobramycin in a post- hematopoietic cell transplant patient with bronchiolitis obliterans and end-stage renal disease. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(5):451-4.



116. Bilton D, Pressler T, Fajac I, Clancy JP, Sands D, Minic P, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19(2):284-91.
117. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT) a prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(12):1559-69.
118. Liu D, Zhang J, Liu HX, Zhu YG, Qu JM. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(6):603-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.011
119. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, De Gracia J, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): Two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):738-49.
120. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):213-26.
121. De Mol WW, Bos S, Beeckmans H, Lagrou K, Spriet I, Verleden GM, et al. Antifungal Prophylaxis After Lung Transplantation: Where are We Now? *Transplantation*. 2021 Feb 22. DOI: 10.1097/TP.0000000000003717
122. Monforte V, Ussetti P, Gavaldà J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29(5):523-30.
123. Peghin M, Monforte V, Martín-Gómez MT, Ruiz-Camps I, Berastegui C, Saez B, et al. 10 years of prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B and the changing epidemiology of *Aspergillus* spp. infection in lung transplantation. *Transpl Int*. 2016;29(1):51-62. DOI: 10.1111/tri.12679
124. Godet C, Cateau E, Rammaert B, Grosset M, Le Moal G, Béraud G, et al. Nebulized Liposomal Amphotericin B for Treatment of Pulmonary Infection Caused by *Hormoglyphiella aspergillata*: Case Report and Literature Review. *Mycopathologia*. 2017;182(7-8):709-13.
125. Thanukrishnan H, Corcoran TE, Isella CJ, Moore CA, Nero JA, Morrell MR, et al. Aerosolization of Second-generation Triazoles: In Vitro Evaluation and Application in Therapy of Invasive Airway Aspergillosis. *Transplantation*. 2019;103(12):2608-13.
126. Solé A, García-Robles AA, Jordá C, Cases Viedma E, Mancheño N, Poveda-Andrés JL, et al. Salvage therapy with topical posaconazole in lung transplant recipients with invasive *Scedosporium* infection. *Am J Transplant*. 2018;18(2):504-9.
127. Gómez-Ganda I, Terradas-Campanario S, Company-Herrero D. Physicochemical characterization of micafungin and anidulafungin for its nebulized administration. *Farm Hosp*. 2019;73(5):163-5.
128. Los-Arcos I, Berastegui C, Martín-Gómez MT, Grau S, Company-Herrero D, Deu M, et al. Nebulized micafungin treatment for *Scopulariopsis* / *Microascus* tracheobronchitis in lung transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(6):e02174-20. DOI: 10.1128/AAC.02174-20
129. Whiting B, Kelman AWW, Grevel J. Population Pharmacokinetics Theory and Clinical Application. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(5):387-401.
130. Schumacher GE, Barr JT. Bayesian approaches in pharmacokinetic decision making. *Clin Pharm*. 1984;3(5):525-30.
131. García MJ, Santos MD, Fernández De Gatta MM, Otero MJ, Domínguez-Gil A. Farmacocinética de poblaciones: una aproximación a la optimización del tratamiento con antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19(5):219-28.
132. Soy D, Torres A. Antibacterial dosage in intensive-care-unit patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(5):477-82.
133. Horcajada JP. Aplicabilidad de los parámetros pK/pD de los antimicrobianos en el tratamiento de infecciones complejas y resistencias extremas. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28:16-8.
134. Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Peraire Guitart C, eds. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen II: Vías de administración de fármacos: aspectos biofarmacéuticos. Farmacocinética no lineal y clínica. Madrid: Síntesis; 2013.
135. Sheiner LB, Ludden TM. Population pharmacokinetics/dynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1992;32:185-209.
136. Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetic data analysis: Rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev*. 1984;15(1-2):153-71.
137. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(6):1127-53. DOI: 10.1007/s00134-020-06050-1
138. Monogue ML, Pettit RS, Muhlebach M, Cies JJ, Nicolau DP, Kuti JL. Population pharmacokinetics and safety of ceftazidime-tazobactam in adult cystic fibrosis patients admitted with acute pulmonary exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6578-84.
139. Desai A, Schmitt-Hoffmann AH, Mujais S, Townsend R. Population Pharmacokinetics of Isavuconazole in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):3025-31. DOI: 10.1128/AAC.02942-15



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

## Personalized antimicrobial therapy in critical and elderly patients

### Terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos y en edad avanzada

Santiago Grau<sup>1,6</sup>, Marta de Antonio-Cuscó<sup>1</sup>, Sara Ortonobes-Roig<sup>2</sup>, Ibai Los-Arcos<sup>3,6</sup>, María Jesús Jiménez<sup>4</sup>, Dolors Soy<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Hospital del Mar, Barcelona. Spain. <sup>2</sup>Pharmacy Department, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell (Barcelona). Spain.

<sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Hospital Vall d' Hebron, Barcelona. Spain. <sup>4</sup> Pharmacy Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. Spain.

<sup>5</sup> Pharmacy Department, Hospital Clínic, Barcelona. Spain. <sup>6</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

Santiago Grau  
Hospital del Mar  
Passeig Marítim, 25-19  
08003 Barcelona. Spain.

Email:  
sgrau@psmar.cat

Received 13 June 2021;  
Accepted 13 August 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11760

#### How to cite this paper

Grau S, De Antonio-Cuscó M, Ortonobes-Roig S, Los-Arcos I, Jiménez MJ, Soy D. Personalized antimicrobial therapy in critical and elderly patients. *Farm Hosp.* 2021;45(Suppl 1):S64-76

#### Abstract

**Objective:** Personalized therapy in the treatment of infections is essential to ensure optimization of antimicrobial drug levels. This strategy, together with an understanding of the activity of these drugs, decreases the risk of bacterial resistance and improves the drugs' safety profile. Alternative routes of administration, such as inhalation, and the information provided by pharmacokinetic models, are essential given the limitation of antimicrobial activity allowed by the new antimicrobials.

**Method:** A non-systematic review of the literature is presented as a way of tackling and finding solutions to the problem. A search for high-quality articles on the research topic was conducted.

**Results:** A total of 370 articles were detected, which were subjected to a further selection to discard low quality papers by a team of five clinical pharmacists and an intensivist. Finally, 153 articles were included in the review.

**Conclusions:** The geriatric and the critical care patient population require the administration of antimicrobials with close monitoring. The routes of administration recommended for the first group are discouraged for the second. The inhaled route often results in high plasma concentrations in patients with respiratory infections. Pharmacokinetic models are a valuable tool in the treatment of geriatric patients, who are often excluded from clinical trials.

#### Resumen

**Objetivo:** La terapia personalizada en el tratamiento de las infecciones es esencial para garantizar la optimización de los niveles de fármaco alcanzados en el paciente tratado. Adicionalmente, esta estrategia, juntamente con el conocimiento de la actividad antimicrobiana de estos fármacos, disminuye la posibilidad de desarrollar resistencias bacterianas y mejora el perfil de seguridad de estos fármacos. Las terapias por vías alternativas, como la inhalada, y el soporte de la información facilitada por modelos farmacocinéticos son esenciales debido a la limitación de la actividad aportada por los nuevos antimicrobianos.

**Método:** Se presenta una revisión no sistemática de la literatura como medida de orientación de la problemática y soluciones a lo expuesto anteriormente. Se ha efectuado una búsqueda de artículos de alta calidad sobre el tópico planteado.

**Resultados:** Se detectaron 231 artículos que sufrieron una selección posterior, en base a la calidad de los trabajos valorada por un equipo de cinco farmacéuticos clínicos y un médico intensivista. Finalmente, se incluyeron 153 artículos que soportan la revisión que se ha desarrollado.

**Conclusiones:** La población geriátrica y la integrada por pacientes críticos presenta la necesidad de utilización de los antimicrobianos con una estrecha monitorización. Vías de administración recomendadas en la primera, están desaconsejadas en la segunda. La vía inhalada es una vía que suele relacionarse con elevadas concentraciones en pacientes con infecciones respiratorias. Los modelos farmacocinéticos son un soporte de gran valor para poblaciones como la geriátrica debido a que es mayoritariamente excluida de los ensayos clínicos.

#### KEYWORDS

Geriatrics; Critically ill patient; Antimicrobials; Pharmacokinetics-pharmacodynamics; Inhaled route.

#### PALABRAS CLAVE

Geriatría; Paciente crítico; Antimicrobianos; Farmacocinética-farmacodinamia; Vía inhalada.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introduction

The need for personalized therapy in the field of infectious diseases stems from the fact that, historically, many clinical trials of antimicrobials have been carried out in wide-ranging populations with different characteristics, often overlooking those patients that require greater precision in the prescription of these drugs<sup>1</sup>. The CORDIS programs are the main source of European Union funding for these purposes since 1990. These currently include the development of the program "Training towards personalized antibiotic treatment (TIPAT)", furnished with a total amount of almost €4M and having 2024 as its completion date<sup>1</sup>. The aim of the program is to combat the threat from increased bacterial resistance, especially in the context of severe infections. The goal is to increase the efficacy of these therapies while minimizing the risk of resistance, and gaining knowledge about the interrelations between patients, pathogens and drugs within the action framework of TIPAT. It includes an interdisciplinary network with wide experience in the field and is designed to integrate the biological and pharmacological data associated with pathogen-patient interaction on the basis of personalized therapies. These programs attempt to integrate clinical pharmacology, immunology and microbiology with a view to producing innovative methodologies that allow for the personalization of antimicrobial therapy. The TIPAT is aimed at hospitals, the pharmaceutical industry and regulatory agencies, and is also designed to include scientific innovation that helps to control and reduce bacterial resistance by optimizing the use of antimicrobial agents.

Numerous factors, including patient status, microbiological etiology and infection site, are essential for the personalization of antimicrobial therapy<sup>2</sup>. Furthermore, personalized therapy using the latest antimicrobial agents is

limited, making it necessary to resort to alternative administration routes when using these drugs.

The aim of the present review is to describe the most relevant information on personalized antimicrobial therapy in critical and older patients, as well as to gain knowledge regarding its application with the latest available antimicrobial agents.

## Methods

The search of the literature included papers published on Medline from January 2000 to May 2021. This was a non-systematic review carried out by five hospital pharmacists and one intensive care specialist. The search identified 370 articles, of which 153 (41.4%) were selected after excluding studies that were not directly related to our review's objective.

## Geriatric population

How to address the increasing average age of the population is, without a doubt, one of the challenges facing the Spanish health system. Estimates tell us that by 2050 one fourth of the world population will be made up of people of over 60 years of age<sup>3</sup>. The use of antibiotics in geriatric care is widespread<sup>4</sup> and a balance between efficacy, safety and tolerability is not easy to guarantee<sup>5</sup>. If we focus on prescription of antimicrobials, it is thus necessary to be familiar with the pharmacokinetic and pharmacodynamic (pK/pD) alterations these agents undergo in association with old age, as well as their main pharmacological interactions and most common side effects<sup>6</sup>.

The principal barriers preventing proper therapeutic management of infections in the geriatric population are shown in Table 1.

**Table 1.** Challenges of antimicrobial therapy in geriatric patients

Challenge	Pathophysiology and impact	Antimicrobial examples
Diagnostic difficulties	Atypical presentation of infectious diseases Immunosenescence	– Inappropriate or unnecessary antimicrobial therapies
Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes	Absorption: decreased gastric depletion, lower gastric motility, decreased gastric flow and pH alterations.	– Reduced bioavailability (azithromycin, itraconazole)
	Distribution: increased fatty tissue, decreased body water, sarcopenia, malnutrition, hypoalbuminemia	– Increased distribution volume of lipophilic antimicrobials (rifampicin, quinolones, macrolides, oxazolidinones) – Decreased distribution volume of hydrophilic antimicrobials (beta-lactams, aminoglycosides, glycopeptides) – Decreased plasma protein binding rate (ceftriaxone)
	Metabolism: decreased phase 1 metabolizing enzymes (cytochrome P450); no alterations of phase 2 metabolism	– Increased half-life of hepatically metabolized antimicrobials (macrolides, quinolones, antifungals, azoles, antiretrovirals)
	Elimination: decreased renal function	– Accumulation of renally eliminated antimicrobials (beta-lactams, glycopeptides, aminoglycosides, daptomycin, ciprofloxacin, levofloxacin, cotrimoxazole)
Practical aspects of drug administration	Parenteral administration (endovenous, intramuscular, subcutaneous)	– Alternative subcutaneous administration (ceftriaxone, cefepime, ertapenem)
	Enteral administration (oral, tubes)	– Incompatibilities with enteral nutrition (quinolones)
Prevention of adverse effects	Enhancement resulting from polypharmacy and comorbidities Increased risk of hospitalization	– Cardiotoxicity: macrolides, quinolones – Hematological toxicity: linezolid – Nephrotoxicity: vancomycin, colistin, aminoglycosides – Neurotoxicity: beta-lactams, quinolones, carbapenems – Gastrointestinal toxicity ( <i>Clostridioides difficile</i> infection)
Pharmacological interactions	Polypharmacy: competition for cytochrome P450 Increased risk of adverse effects	– Myopathies: statins and macrolides – Digitalis intoxication: digoxin and macrolides – Hyperpotassemia: ACE inhibitors or ARBs and cotrimoxazole – Hypoglycemia: sulfonylureas and quinolones

ACE: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs: angiotensin receptor blockers.

## Diagnostic difficulties

Different factors lead to alterations in the way infectious diseases present themselves in the elderly. These patients are normally afflicted with reduced integrity of physical barriers like the skin or the connective tissue. Immunosuppression is also frequent, and the general immune response to face new infections is of little effect<sup>7</sup>. As people age, immunosenescence increases the risk of morbimortality following infectious diseases<sup>9</sup>, due to alterations in cell function and systemic cytokine levels which negatively affect the immune system<sup>8</sup>. This all leads to nonspecific symptoms such as general disorientation, fatigue, falls or loss of weight, making it difficult to diagnose infections. This atypical presentation of disease has been recently associated with increased mortality<sup>9</sup>.

## Changes in pK/pD

In the context of ageing, the pK/pD behavior of antibiotics is mostly affected by kidney function deterioration and patient frailty<sup>4</sup>. The main alterations take place in each of the pharmacokinetic (pK) stages of the drugs for the reasons described below.

**Absorption:** In the elderly, gastric depletion and motility are usually decreased, as is gastrointestinal blood flow, and the digestive pH suffers alterations<sup>10</sup>. This alters drug absorption, thus affecting antibiotic bioavailability. The incidence of achlorhydria in geriatric patients is high, reducing bioavailability levels of different antimicrobial agents<sup>11</sup>. Lower drug availability is made worse by the frequent use of acidity suppressants or calcium salts<sup>12</sup>. In addition, the decreased function of intestinal transporter glycoprotein-P can affect the bioavailability of some antibiotics<sup>10</sup>.

**Distribution:** Ageing increases the body's content in fat and reduces body water<sup>4,6</sup>. Drugs that are soluble in fat, such as rifampicin, quinolones, macrolides, oxazolidinones, tetracyclines, amphotericin B and most imidazole antifungals, have their half-life extended due to an increased volume of distribution (Vd). In some chronic pathologies, like chronic heart failure or ascites due to cirrhosis of the liver, the amount of water in the body is increased, favoring the distribution of hydrophilic drugs like aminoglycosides, beta-lactam antibiotics and glycopeptides<sup>13</sup>. Loading doses of hydrophilic antibiotics are recommended in cases of severe infection in patients with increased body water<sup>13</sup>.

Variations in plasma protein levels in geriatric patients also affect drug distribution. Malnutrition and decreased albumin can also increase the free fraction of antibiotics<sup>13</sup>, which is especially important in drugs with high plasma protein binding (PPB) rates, such as ceftriaxone<sup>14</sup>. In contrast, the elderly usually exhibit higher concentrations of alpha-1-acid glycoprotein, which reduces the free fraction of basic antimicrobials like macrolides.

**Metabolism:** Older patients have a decreased blood flow and lower metabolic rates in the liver, which can increase the half-life of hepatically metabolized drugs<sup>15</sup>. Such is the case with macrolides, quinolones, antifungals and azoles, whose hepatic extraction fractions are high<sup>10,15</sup>.

The metabolic activity of the liver depends on phase 1 and 2 metabolizing enzymes. As regards phase 1 enzymes, cytochrome P450 oxidases are decreased in older people, causing a slower metabolization rate of drugs that are CYP3A4 substrates<sup>16</sup>. However, phase 2 enzymes, such as transferases, are well preserved in the elderly, thus guaranteeing the biotransformation of drugs in the body, although it has been suggested that frailty may decrease phase 2 metabolism<sup>18</sup>.

**Elimination:** Clearance of antimicrobial agents is lower in geriatric patients because of the reduced excretory function of the lungs or the gastrointestinal system, although kidney function is the mainly affected one in this respect<sup>19</sup>. Comorbidities like high blood pressure, diabetes or cardiovascular disorders can aggravate kidney failure<sup>20</sup>.

An impaired kidney function increases serum concentrations of drugs, creating a higher risk of toxicity from hydrophilic antibiotics, which are mostly excreted through the kidney<sup>4</sup>. When using antibiotics that have limited therapeutic margins or are dosed by body weight, it is very important to adjust the dosing with great precision, especially in the case of hydrophilic agents.

Different formulas are available to estimate renal clearance. The most widely used of these is the equation of Cockcroft and Gault, who in 1976 had already shown that a linear inverse correlation existed between kid-

ney function and age<sup>21</sup>. The Cockcroft-Gault equation is the recommended formula in geriatric populations, together with the CKD-EPI equation, which was validated in 2009<sup>22</sup>.

## Practical aspects of drug administration

The skin of older patients is thinner and more susceptible to bruising. This, together with the highly prevalent use of anticoagulants in geriatric populations, can complicate the safe placement of endovenous catheters in these patients<sup>23</sup>. Nonetheless, parenteral administration is widely used in extreme situations in which the patient's life is at risk<sup>6</sup>.

Intramuscular delivery is an alternative to endovenous administration, but it is not the method of choice in geriatric patients since it causes pain and is associated with a high risk of bruising. Because of this, subcutaneous administration is another parenteral approach that is widely used in geriatrics<sup>24</sup>. This form of delivery has a lower risk of causing thrombosis and catheter related infections<sup>25</sup>. The subcutaneous approach, which is not contraindicated in decoagulated patients<sup>24</sup> and is less painful than intramuscular administration, is of greater comfort and convenience to geriatric patients and may be used at home.

Following subcutaneous delivery, the drug must diffuse into the intravascular space, a step that reduces maximum concentration and delays maximum time as compared to endovenous delivery, although the area under the curve is usually similar. The subcutaneous route prolongs exposure to the drug, thereby optimizing the pK/pD parameters of time-dependent antibiotics like beta-lactam agents. Therefore, the most frequently used subcutaneous drugs are: ceftriaxone, cefepime, ceftazidime, ertapenem and –among glycopeptides– teicoplanin. Subcutaneous administration is not recommended for concentration-dependent antimicrobials like aminoglycosides or quinolones<sup>24</sup>.

Disadvantages of subcutaneous delivery include the potential for causing edema or swelling, although these effects are infrequent (< 5%). Even so, it is not the approach of choice in emergency settings, since it does not allow for the administration of hyperosmolar solutions, and drug absorption depends on factors like perfusion and vascularization. Finally, it is not indicated in the presence of malnutrition or cachexia, which limits its use in geriatrics<sup>24,26,27</sup>.

It should be added, in the case of oral administration, that dysphagia can impede drug delivery<sup>28</sup>. This may be addressed by using pharmaceutical solutions or suspensions. Pharmacists can recommend the most appropriate form of preparation in the geriatric population, especially in patients who bear (nasogastric tubes).

## Prevention of adverse effects

Age-related pK changes increase the risk of adverse effects associated with polypharmacy<sup>29</sup>. In addition, some antibiotics may be directly associated with severe adverse effects in the geriatric population, especially when underlying conditions or interactions exist<sup>5,30</sup>. A clear example of this is the presence of cardiovascular disease, which makes older people more vulnerable to the adverse effects of some antibiotics, like macrolides, that increase coronary-related mortality, while agents like quinolones prolong the QT interval and are associated with a higher risk of arrhythmia and a higher incidence of aortic aneurysms. The same family of drugs has been linked to increased levels of creatine kinase, having the potential for causing muscle toxicity in geriatric populations<sup>31</sup>.

These populations are especially susceptible to *Clostridioides difficile* infection<sup>32</sup>.

## Pharmacological interactions

The efficacy of an antibiotic may be impaired because of concomitant administration of other drugs<sup>14</sup>. Proton pump inhibitors or histamine type 2 receptor antagonists reduce stomach acidity and interfere with the proper absorption of some antimicrobials like rilpivirine or posaconazole<sup>33</sup>. Most pharmacological interactions, however, take place through cytochrome P450<sup>34</sup>.

Frail geriatric patients are polymedicated and this increases their risk of adverse effects and pharmacological interactions<sup>35</sup> in situations requiring, for example, the concomitant prescription of macrolides and statins, which can cause rhabdomyolysis and acute kidney damage<sup>36</sup>. A higher

risk of hospitalization for digitalis intoxication has also been reported in patients treated with digoxin and macrolides, and to a lesser extent with azithromycin<sup>37</sup>. In the case of patients treated with ACE inhibitors or ARBs, potassium levels must be monitored when administering cotrimoxazole, since there is a greater risk of hyperpotasemia<sup>38</sup>. Severe hypoglycemic episodes are also frequent in older patients when certain macrolides and quinolones are administered together with sulphonylureas<sup>39</sup>. Finally, the prescription of antibiotics like ciprofloxacin or cotrimoxazole together with anticoagulant vitamin K antagonists can cause severe bleeding in elderly patients<sup>40</sup>.

## New antimicrobials in older patients

There are few studies on the use of the newly available antimicrobial agents (ceftazidime-avibactam, ceftolozane/tazobactam, meropenem/vaborbactam or isavuconazole) in geriatric patients. However, isolated cases of patients treated with these antimicrobials have been described. Coinfections with carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* and the SARS-CoV-2 virus worsen the prognosis, especially in older patients, with high mortality rates in spite of the use of ceftazidime-avibactam<sup>41</sup>. In contrast, a single case of a geriatric patient suffering from meningitis who was successfully treated with this antibiotic has been reported<sup>42</sup>.

Given its antimicrobial spectrum and its safety and efficacy profile, ceftolozane/tazobactam has been proposed as an alternative in geriatric patients with skin and soft tissue infections or osteomyelitis<sup>43</sup>. Although only 11% of patients in the pivotal ceftolozane/tazobactam studies were older than 75, a higher incidence of adverse effects was noted, and correct dose adjustment in accordance with the patient's kidney function is recommended<sup>44,45</sup>.

In the case of the new antifungal agents, a phase 1 trial has been carried out to determine the pharmacokinetic profile of isavuconazole after a single oral dose in 48 healthy individuals, of which 24 were over 65 years of age. The study concluded that dose adjustment for age or sex is not required<sup>46</sup>.

## Critical patients in the adult population

### Epidemiology of infections in intensive care units

Infections are one of the leading causes of morbimortality in intensive care units (ICUs), with mortality rates in excess of 50%<sup>47</sup>. An estimated 51% of patients admitted to ICUs present active infection, while 71% receive antimicrobial treatment, at a cost accounting for up to 40% of total ICU expenditure<sup>47</sup>.

ICU infections are usually the result or the consequence of the patient's critical illness<sup>48</sup>. This population is particularly vulnerable to infection because of the disruption of the physical barriers of the body (invasive devices, surgery, trauma, etc.) and the alterations in both the innate and adaptive immune systems. As a result, these patients present with exacerbated inflammation, hyporesponsiveness and/or circulating neutrophils with decreased chemotaxis<sup>48,49</sup>. Such imbalanced inflammatory and adaptive responses lead to tissue damage, sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and/or multiorgan failure<sup>50</sup>.

It should be noted that certain drugs commonly used in ICUs are associated with complications such as pneumonia infection followed by the reduction of cough and swallowing reflexes derived from neuromuscular blockade and sedoanalgesia<sup>51</sup>.

Of the pathogens isolated in critical care units, 67% are gram-negative microorganisms, while 37% and 16% are gram-positive microbes and fungi, respectively<sup>52</sup>.

Nosocomial infections are diagnosed in up to 32% of ICU patients and lead to a significant increase in mortality rates, especially in the presence of multi-resistant and extremely resistant microorganisms (MDRs/XDRs)<sup>53</sup> whose presence is mainly due to inappropriate use of antimicrobials, severity of illness, the insertion of central venous catheters and prolonged periods of hospitalisation<sup>54</sup>.

The main barriers to adequate therapeutic management of infections in the adult ICU population are described in Table 2.

## pK/pD alterations

### Pharmacokinetic alterations

The efficacy of antimicrobial therapy is crucial for the survival of critically ill patients<sup>47</sup>, the optimization of antimicrobial therapy should be a priority in the management of this population.

**Absorption:** Intravenous administration is the delivery route of choice in acute conditions, since the critically ill often suffer from enteric malabsorption<sup>55</sup>. This results from mesenteric hypoperfusion caused by the redistribution of the blood flow towards the outside of the gastrointestinal tract in order to regulate cardiovascular homeostasis in the presence of shock<sup>55</sup>. Such regional hypoperfusion may be enhanced by the action of vasoconstrictors<sup>56</sup>. The use of subcutaneous and intramuscular antibiotics must therefore be avoided in these patients, in contrast to what applies in other populations.

In such settings, brief periods of enteral fasting may result in atrophy of the intestinal mucosa and loss of integrity of the tight junctions<sup>57</sup>. Other factors affecting absorption may include gastrointestinal dysmotility enhanced by sedoanalgesia due to slowing of gastric emptying<sup>58</sup> alkalization of gastric pH due to prophylactic treatment of stress ulcers, preventing the passage of drugs of an acidic nature through the membranes; and/or loss of bioavailability of drugs when they are administered using a nasogastric tube<sup>59</sup>.

**Distribution:** Volume of distribution (Vd) is increased during septic processes due to capillary permeability caused by epithelial damage resulting from stimulation of different endogenous mediators by bacterial endotoxins<sup>60</sup>. All this has an effect on hydrophilic drugs because of their extracellular distribution, resulting in potentially suboptimal concentrations that may affect therapeutic efficacy<sup>60</sup> and pose a risk for the development of resistance<sup>61</sup>. Other factors that are common in critical patients, such as mechanical ventilation, extracorporeal circuits, ascites and pancreatitis, may also increase the Vd of drugs<sup>62</sup>.

The presence of hypoalbuminemia in 40-50% of critical patients<sup>63</sup> can have an influence on both Vd and clearance of antibiotics with high plasma protein binding (PPB) rates<sup>64</sup>.

Increased clearance can also take place in the context of hyperbilirubinemia<sup>65</sup> or elevated alpha-1-glycoprotein values<sup>65</sup> because of displaced albumin.

**Metabolism:** Inflammation and immunosuppression associated with critical illness can alter the metabolizing enzymes of drugs, carriers and plasma proteins<sup>66</sup>.

**Elimination:** Between 20% and 60% of critical patients can present with higher rates of renal clearance due to increased cardiac output and vasodilation resulting from Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)<sup>67</sup>. Risk factors associated with the development of this condition include sepsis, surgery, trauma or burns<sup>68</sup>. Renal hyperfiltration has a strong impact on the standard dosing regimens of drugs that are eliminated through the kidneys, leading to subtherapeutic concentrations and clinical failure<sup>68</sup>.

At the other end of the spectrum, 78% of critical patients can suffer from acute kidney failure<sup>69</sup>, making it necessary to reduce doses of drugs that are cleared through the kidneys in order to avoid toxic concentrations of antimicrobial agents.

An additional consideration is the impact of potential liver failure, which alters the rate of excretion of drugs that are subject to biliary elimination.

Extracorporeal techniques like extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and continuous renal replacement therapy (CRRT) may also have a significant impact on the elimination of certain antimicrobials, depending on the properties of the drugs themselves and on the techniques employed.

### PK/PD optimization of the main families of ICU antimicrobials

Strategies for pK/pD optimization of the most common families of ICU antimicrobial agents are described below.

**Aminoglycosides:** Because of their hydrophilic nature, the Vd of these products is increased, leading to decreased maximum concentration (C<sub>max</sub>) levels. Since their efficacy depends on concentration, one strategy is to optimize the length of dosing intervals to allow higher C<sub>max</sub> values while reducing the risk of nephrotoxicity<sup>70</sup>. Plasma monitoring of the drug's concentration and knowledge of its MIC value with reference to the pathogen are indispensable for adequate follow-up in these cases<sup>70</sup>.

**Table 2.** Challenges of antimicrobial therapy in critical care patients

Challenge	Pathophysiology and impact	Observations and antimicrobial examples
<b>Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes</b>	Absorption: malabsorption, decreased/increased gastric emptying, decreased/increased intestinal motility	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Decreased bioavailability: first pass effect (penicillin G, remdesivir), gastric pH alkalization resulting from prophylactic treatment of stress ulcers (ketoconazole, itraconazole), manipulation of the pharmaceutical presentation to administer by tube, interaction with enteral nutrition (quinolones), ion chelation (tetracyclines, ciprofloxacin)</li> <li>- Decreased bioavailability: decreased gastric emptying (doxycycline, isoniazid, minocycline, sulphonamides), interaction with enteral nutrition (itraconazole, nitrofurantoin)</li> <li>- Gastrointestinal dysmotility induced by sedoanalgesics</li> <li>- Increased gastrointestinal motility resulting from the use of prokinetic agents</li> <li>- Increased regional hypoperfusion caused by vasopressors</li> <li>- Atrophy of the intestinal mucosa resulting from prolonged fasting</li> </ul>
	Distribution: increased capillary permeability, hypoalbuminemia, malnutrition, mechanical ventilation, extracorporeal circuits (renal replacement therapy, cardiopulmonary bypass, ECMO, drainage), ascites, pancreatitis, burn patients, hydric overload, hyperbilirubinemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Increased Vd of hydrophilic antimicrobials (beta-lactams, aminoglycosides, glycopeptides, linezolid, colistin)</li> <li>- The Vd of lipophilic antimicrobials (fluoroquinolones, macrolides, lincosamides, tigecycline)</li> <li>- Decreased PPB rates (ceftriaxone, daptomycin, ertapenem)</li> </ul>
	Metabolism: inflammation and immunosuppression, alterations in drug metabolising enzymes, plasma carriers and proteins	
	Elimination: hyperfiltration (sepsis, surgery, trauma, burn patients), kidney failure, CRRT, ECMO, alterations in hepatic excretion (bile duct obstruction, cholestasis, cirrhosis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Drugs that are eliminated through the kidneys: beta-lactams, glycopeptides, aminoglycosides, daptomycin, ciprofloxacin, levofloxacin, cotrimoxazole, ganciclovir</li> <li>- Drugs that are eliminated through the liver: tigecycline, caspofungin</li> <li>- Drugs with high rates of extraction when using CRRT y ECMO (see Table 3)</li> </ul>
<b>Practical aspects of administration</b>	Parenteral administration (endovenous, intramuscular, subcutaneous)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Choice: intravenous route (bioavailability = 100%)</li> <li>- Avoid intramuscular and subcutaneous route, which are associated with erratic absorption in the presence of tissue hypoperfusion</li> <li>- Risk of extravasation</li> </ul>
	Enteral administration (oral, tubes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pharmaceutical formula not suited to grinding or and/or partitioning</li> <li>- Incompatibilities with enteral nutrition (quinolones)</li> <li>- Increased bioavailability with enteral nutrition (itraconazole, nitrofurantoin)</li> <li>- Chelation from ion interaction (tetracyclines, ciprofloxacin)</li> </ul>
	Inhaled / nebulized administration	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Increased epithelial lining fluid (ELF) concentrations together with decreased systemic exposure (amikacin, colistin, tobramycin, vancomycin)</li> <li>- Risk of bronchospasm (pH and hyperosmolarity). The possibility of administering bronchodilators previously should be considered</li> <li>- Variable drug deposition: type of nebulizer; proper technique in mechanically ventilated patients; MV and nebulizer position in the circuit</li> <li>- Strategy for severe cases. Risk/benefit assessment</li> <li>- Increased CSF concentrations together with decreased systemic exposure (amikacin, liposomal amphotericin B and amphotericin B deoxycholate, caspofungin, colistin, daptomycin, gentamicin, teicoplanin, tigecycline, tobramycin, vancomycin)</li> </ul>
	Intrathecal / epidural / intraventricular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosing depends on drain aperture</li> <li>- Requirements: sterile and apyrogenous; free from solid particles (0.22 micron filter); isosmotic (292-297 mOsm/L); pH value approaching 7.32; preservative free; glucose serum contraindicated; volume, 2-5 mL</li> </ul>
<b>Prevention of adverse effects</b>	Enhanced by polypharmacy and comorbidities Increased ICU and hospital stays	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiotoxicity (QT interval prolongation): amphotericin B, atazanavir, azoles, chloroquine, macrolides, quinolones</li> <li>- Hemotoxicity: cotrimoxazole, ganciclovir, linezolid</li> <li>- Nephrotoxicity: aminoglycosides, acyclovir, colistin, vancomycin</li> <li>- Neurotoxicity: beta-lactams, carbapenems, quinolones</li> <li>- Gastrotoxicity (<i>Clostridioides difficile</i> infection)</li> </ul>

**Table 2 (cont.).** Challenges of antimicrobial therapy in critical care patients

Challenge	Pathophysiology and impact	Observations and antimicrobial examples
<b>Pharmacological interactions</b>	Polypharmacy: competition for cytochrome P450 Increased risk of adverse effects	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Myopathies: statins and macrolides or daptomycin</li> <li>– Enhanced action of neuromuscular blockers: clindamycin, colistin, doxycycline, vancomycin</li> <li>– Digitalis intoxication: digoxin and macrolides</li> <li>– Increased risk of QT interval prolongation: amiodarone and voriconazole, haloperidol and azithromycin, methadone and levofloxacin</li> <li>– Hyperpotassemia: ACE inhibitors or ARBs and cotrimoxazole</li> <li>– Enhanced sedation: itraconazole and morphine, voriconazole y fentanyl</li> <li>– Decreased sedation: rifampicin and morphine, rifampicin and thiopental</li> <li>– Serotonin syndrome: linezolid and serotonin reuptake inhibitors</li> <li>– Drug-pathology interactions: myasthenia gravis and amikacin, cotrimoxazole and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency</li> </ul>
<b>Development of multiresistances. PROA</b>	Presence of risk factors that increase infections caused by multiresistant microorganisms Need for PROA programmes in ICUs	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Limited therapeutic armamentarium for multi-resistant bacteria</li> <li>– Antimicrobial pK/pD optimization depending on the drug's nature and pattern of antimicrobial activity</li> </ul>

ACE: angiotensin-converting inhibitors; ARBs: angiotensin receptor blockers; CFS: cerebrospinal fluid; CRRT: continuous renal replacement therapy; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ICU: intensive care unit; MV: mechanical ventilation; pD: pharmacodynamics; pK: pharmacokinetics; PPB: plasma protein binding; PROA: programmes for optimising the use of antibiotics; Vd: distribution volumen.

**Beta-lactam agents:** These highly hydrophilic drugs have an increased Vd which reduces their concentration levels considerably. It has been shown that prolonged administration and loading doses of these drugs makes it possible to achieve pK/pD goals, and thus achieve free concentrations four times higher than the MIC for 100% of the dosing interval ( $100\% \text{ ft} \geq 4 \times \text{MIC}$ )<sup>71</sup>. In cases of severe infection, in the absence of kidney failure, pneumonia or actual or suspected pathogens with lower sensitivity levels, the above should therefore be the strategy of choice<sup>72</sup>.

**Fluoroquinolones:** Due to their lipophilic nature, these drugs have a high distribution reaching optimal concentrations both at intracellular and extracellular levels and in neutrophils and lymphocytes<sup>73</sup>. The pK of these antibiotics has a low impact on critical illness. However, based on previous experience in the presence of hyperfiltration and high MICs, doses of levofloxacin and ciprofloxacin might require being increased to 750 mg/24 h<sup>74</sup> and 400 mg/8 h<sup>75</sup> respectively. When dosing has to be adjusted it is preferable to lengthen the dosing intervals, since the activity of these agents is concentration dependent.

**Glycopeptides (vancomycin):** The drugs in this group are relatively hydrophilic antibiotics<sup>64</sup>. Continuous infusion of vancomycin has shown to be superior to intermittent infusion: minimization of maximum plasma concentrations results in a 2.6 higher likelihood of reaching the pharmacokinetic goal, while reducing nephrotoxicity by 53%<sup>76</sup>.

**Lipopeptide (daptomycin):** As a result of its high rate of PPB (%), clearance of the therapeutically active free fraction of this drug may be increased in conditions of hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia and/or elevated alpha-1-glycoprotein<sup>63</sup>. Therefore, achieving optimal efficacy parameters in critical populations usually requires doses reaching AUC/MIC values of up to 400 and 800 respectively for bacteriostatic or bactericidal action to have effect<sup>77</sup>.

**Oxazolidinones (linezolid):** It has been observed<sup>78</sup> that 30 to 40% of patients treated with linezolid do not reach optimal pK/pD concentrations, which in the case of critical patients have been set at values of 80-120 for AUC/MIC<sup>79</sup> and a T > MIC of 100%<sup>80</sup>. To achieve this, it could be necessary to prolong perfusion time and/or increase the dose in cases of obesity<sup>81</sup> or hyperfiltration<sup>82</sup> or in patients receiving CRRT<sup>83</sup>, especially in individuals whose isolates exhibit high MIC values. Patients with kidney fail-

ure<sup>84</sup>, or who are older<sup>85</sup>, underweight or cirrhotic, can reach high plasma concentrations of the drug and develop linezolid induced thrombocytopenia as a result<sup>86</sup>.

Table 3 shows ICU application of individualized new antimicrobial therapies.

## Inhaled antimicrobial therapy as a strategy to improve respiratory drug concentrations

The use of nebulized antimicrobials maximizes drug concentration levels in the airways and the parenchyma of the lungs while minimizing systemic exposure and toxicity<sup>107</sup>. The effectiveness of inhaled antimicrobials correlates with the amount of drug deposited in the lungs, which in turn depends on three main parameters: airway anatomy, patient ventilation and characteristics of drug delivery aerosols<sup>108</sup>. The characteristics of the inhaled aerosol particles are the most easily adjustable factor and the one with greatest impact on the amount of drug that deposited in the airways and the parenchyma of the lungs. A nebulized drug that penetrates the alveolus peripheral regions of the lungs with an efficacy of 90% should be made up of particles whose mass median aerodynamic diameter (MMAD) is between 1 and 5 µm in size<sup>109</sup>.

Nebulized antimicrobial treatment can be of use in different clinical scenarios, such as maintenance treatment to prevent respiratory exacerbations in patients with bronchiectasis (with or without cystic fibrosis) or patients with different respiratory infections like ventilator-associated pneumonia (VAP)<sup>108</sup>. However, the effectiveness of nebulized antibiotics in the treatment of mechanical VAP continues to be controversial. The 2016 clinical guide of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Thoracic Society (ATS) puts forward the weak recommendation (based on very poor quality evidence) that VAP caused by gram-negative bacilli, which are only sensitive to aminoglycosides or polymyxins, should be treated with both nebulized and systemic antibiotics<sup>110</sup>. Subsequently, the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) suggested the avoidance of nebulized treatment in these cases because of the poor quality of the evidence<sup>111</sup>. Finally, a meta-analysis including two new clinical trials in addition to the nine studies in the IDSA/

ATS 2016 clinical guidelines suggested a benefit from nebulized antibiotics in the complementary treatment of VAP<sup>12</sup>. This benefit is mainly observed in infections caused by multi-resistant gram-negative bacilli with few therapeutic options.

The most important data on nebulized antimicrobial agents are described below.

## Antibiotics

### Aminoglycosides

Tobramycin is the most widely used aminoglycoside in nebulized form. One meta-analysis showed that nebulized tobramycin afforded the greatest benefit in long-term treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic

**Table 3.** Individualization of new intensive care units antimicrobial therapies

Antimicrobial	Antimicrobial properties	Optimal pK/pD index	Dose optimization strategy	Dosing adjustments	Dosing in extracorporeal techniques
<b>Ceftazidime/ avibactam</b> Standard dose: 2 g/0.5 g every 8 hours via 2 hour perfusion <sup>87</sup>	CAZ: Hydrophilic (log P = -1.6) <sup>134</sup> MP = 456.5 Da <sup>134</sup> PPB < 10% <sup>134</sup> Vd = 0.21-0.28 L/kg <sup>134</sup> Renal excretion: 85% unmodified <sup>88</sup> Biliary excretion < 1% <sup>88</sup>	CAZ: %100 ft > 4 x MIC <sup>89</sup>	Administration of loading dose followed by prolonged or continuous perfusion <sup>90</sup> : Based on ceftazidime data: 15 mg/kg + 6 g on continuous infusion (CrCl < 60 mL/min) <sup>91</sup>	Renal impairment: depending on perfusion: Prolonged over 2 h: - CrCl 31-50: 1 g/0.25 g every 8 hours <sup>87</sup> - CrCl 16-30 mL/min: 0.7 g/0.1875 g every 12 hours <sup>87</sup> - CrCl 6-15 mL/min: 0.7 g/0.1875 g every 24 hours <sup>87</sup> Continuous (based on ceftazidime data): The loading dose should not be adjusted - CrCl 31-50 mL/min: 4 g/1 g on continuous perfusion pump in 24 hours <sup>91</sup> - CrCl 11-29 mL/min: 2 g/0.5 g on continuous perfusion pump in 24 hours <sup>92</sup> Hepatic impairment: not required <sup>87</sup>	IHD (dialyses 80% <sup>88</sup> ): 1 g/0.25 every 24 hours (after dialysis <sup>88</sup> ) CVVHF: 1 g/0.25 g every 8 hours <sup>93</sup> CVVHD: 2 g/0.5 g every 8 hours <sup>194</sup> Clearance depends significantly on the dialysate rate. AVI clearance is rapid, especially at high dialysate rates <sup>95</sup> CVVHDF: 2 g/0.5 g every 8 hours at dialysate rates of 1.5 L/g <sup>88</sup> ECMO: data not available for CAZ-AVI. For CAZ the literature suggests little impact <sup>96</sup> , although prolonged therapies could be associated with increased plasma concentration levels of the drug
	AVI: Hydrophilic (log P = -3,6) <sup>134</sup> . MP = 265.25 Da <sup>134</sup> PPB = 5.7-8.2% <sup>134</sup> Vd = 0.3 L/kg <sup>134</sup> Renal excretion: 95% unmodified <sup>88</sup>	AVI: %ft > CT			
<b>Ceftolozane/ tazobactam</b> Standard dose: 1 g/0.5 g-2 g/1 g every 8 hours via 1 hour perfusion <sup>97</sup>	CEF: Hydrophilic (log P ceftolozane = -6,2) <sup>134</sup> MP = 666.7 Da <sup>134</sup> PPB = 30% <sup>134</sup> Vd = 0.2 L/kg <sup>134</sup> Renal excretion: 95% unmodified <sup>88</sup>	CEF: %100 ft > 4 x MIC <sup>89</sup>	Administration of loading dose followed by prolonged or continuous perfusion <sup>98</sup>	Renal impairment: - CrCl > 50 mL/min: IAI and UTI: 1 g/0.5 g every 8 hours <sup>97</sup> VAP and HAP: 2 g/1 g every 8 hours <sup>97</sup> - CrCl 30-50 mL/min: IAI and UTI: 0.5 g/0.25 g every 8 hours <sup>129</sup> VAP and HAP: 1 g/0.5 every 12-8 hours, 0.5 g/0.25 g every 8 hours <sup>97</sup> - CrCl 15-29 mL/min: IAI and UTI: 250 mg/125 mg every 8 hours <sup>97</sup> VAP and HAP: 500 mg/25 mg every 8 hours <sup>97</sup> - CrCl < 15 mL/min: 1 g/0.5 g every 24 hours IAI and UTI: 500 mg/250 mg loading dose followed by 100 mg/50 mg every 8 hours <sup>91</sup> VAP and HAP: 1.5/0.75 g loading dose followed by 300 mg/150 mg every 8 hours <sup>91</sup> Hepatic impairment: not required <sup>97</sup>	IHD (dialyses 60% <sup>88</sup> ): IAI and UTI: 500 mg/250 mg loading dose followed by 100 mg/50 mg every 8 hours (after dialysis) <sup>97</sup> VAP and HAP: 1.5/0.75 g loading dose followed by 300 mg/150 mg every 8 hours (after dialysis) <sup>97</sup> Alternative: 1 g/0.5 g loading dose 3 days per week after dialysis <sup>88</sup> CVVHF and CVVHD: 1 g/0.5 g every 8 hours <sup>88,99</sup> CVVHDF: 2 g/1 g every 8 hours <sup>88</sup> ECMO: increased Vd <sup>91</sup> ; minimum CS <sup>91</sup> . Decrease of 37% in tazobactam clearance <sup>88</sup> . No adjustment is required <sup>88</sup>
	TAZ: Hydrophilic (log P tazobactam = -1.4) <sup>134</sup> MP = 300.29 Da <sup>134</sup> PPB = 16-21% <sup>134</sup> Vd = 0.3 L/kg <sup>134</sup> Renal excretion: 70% unmodified <sup>88</sup>	TAZ: % ft > CT			



**Table 3 (cont.).** Individualization of new intensive care units antimicrobial therapies

Antimicrobial	Antimicrobial properties	Optimal pK/pD index	Dose optimization strategy	Dosing adjustments	Dosing in extracorporeal techniques
<b>Meropenem/vaborbactam</b> Standard dose: 2 g/2 g every 8 hours via 3 hour perfusion <sup>100</sup>	MER: Hydrophilic (log P = -0.6) <sup>134</sup> MP = 383.5 Da <sup>134</sup> PPB = 2% <sup>134</sup> Vd = 0.25 L/kg <sup>134</sup> Renal excretion: 70% unmodified <sup>88</sup> Biliary excretion: minimal <sup>88</sup>	%100 ft > 4 x MIC <sup>89</sup>	Administration in prolonged, 3 hour perfusion <sup>100</sup> Based on meropenem data: 2 g/2 g every 8 hours on continuous infusion <sup>91</sup>	Renal impairment: - CrCl 39-20 mL/min: 2 g/2 g every 8 hours <sup>101</sup> - CrCl 19-10 mL/min: 1 g/1 g every 12 hours <sup>101</sup> - CrCl < 10 mL/min: 0.5 g/0.5 g every 12 hours <sup>101</sup> Hepatic impairment: not required <sup>101</sup>	IHD (dialyses < 50% <sup>88</sup> ): 0.5 g/0.5 g every 12 hours after dialysis <sup>88</sup> CVVHF: 0.5 g/0.5 g every 8 hours for a flow rate of 1-2 L/h or 1 g/1 g every 8 hours for a flow rate of 3-4 L/h <sup>88</sup> CVVHD: no data available for MER-VAB CVVHDF: no data available for MER-VAB. For MER: 1 g-2 g/8 h <sup>88</sup> ECMO: no data available for MER-VAB; however, the literature suggests very little impact from MER (increased Vd, minimal CS) <sup>91</sup>
	VAB: Hydrophilic (log P = 1.02) <sup>134</sup> MP = 297.14 Da <sup>134</sup> PPB = 33% <sup>134</sup> Vd = 0,3 L/kg <sup>134</sup> Renal excretion: 80-90% unmodified <sup>88</sup>	% ft > CT		Continuous (based on meropenem data): The loading dose should not be adjusted - CrCl 30-49 mL/min: 1 g/1 g every 8 hours on continuous infusion <sup>91</sup> - CrCl 10-29 mL/min: 1 g/1 g every 12 hours on continuous infusion <sup>91</sup>	
<b>Isavuconazole</b> Standard iv/oral dose: 200 mg every 8 hours for 48 hours + 200 mg every 24 hours (12 hours or 24 hours after the loading dose) <sup>102</sup>	Highly lipophilic (log P = 4.14) <sup>134</sup> MP = 437.5 Da <sup>134</sup> PPB > 99% <sup>134</sup> Vd = 5 L/kg <sup>134</sup> Renal excretion 40% inactive metabolites and < 1% like isavuconazole <sup>88</sup>	f AUC/MIC = 25-50 <sup>103</sup>	Loading dose: 200 mg every 8 h x 6 doses (48 hrs) <sup>88</sup> Maintenance dose: 200 mg daily (beginning 12-24 hrs after last loading dose) <sup>88</sup>	Renal impairment: no adjustment required, even in terminal kidney failure cases <sup>102</sup> Hepatic impairment: in Child-Pugh class C cases it might be necessary to reduce the dose by 50%. This should be avoided if possible <sup>104</sup>	The characteristics of isavuconazole might cause it to exhibit plasma concentration alterations in the presence of extracorporeal techniques. Monitoring of the drug's concentration levels is recommended It does not dialyse, and therefore does not require adjustments during dialysis <sup>102</sup> . In one case of a patient on sustained low efficiency dialysis a reduction of 42% in ISA concentrations was reported <sup>105</sup> ECMO: one case was reported of high sequestration and deposition of isavuconazole on the circuit. Doubling of the standard dose could be required <sup>106</sup>

AVI: avibactam; CAZ: ceftazidime; CEF: ceftolozane; CrCl: creatinine clearance; CRRT: continuous renal replacement therapy; CS: circuit sequestration; CVHD: continuous venovenous hemodialysis; CVHDF: continuous venovenous hemodiafiltration; CVHF: continuous venovenous hemofiltration; fAUC/MIC: area under the unbound drug concentration-time curve; fCMI > MIC: percentage of a 24-h time period that the unbound drug concentration exceeds the MIC; HAP: pulmonary hypertension arterial; IHD: intermittent hemodialysis; ISA: isavuconazole; MER: meropenem; MP: molecular weight; PPB: plasma protein binding; PPB: plasmatic protein binding; TAZ: Tazobactam; VAB: vaborbactam; VAP: ventilator associated pneumonia; Vd: distribution volume.

fibrosis patients<sup>113</sup>. The high doses required and the need for prolonged use, however, create some concern regarding its potential renal toxicity, which has been described in some specific cases<sup>114,115</sup>.

Another drug of this group that is used in nebulized form is amikacin. The risk of systemic absorption with the standard formulation is similar to that of endovenous amikacin and can cause potential side effects<sup>108</sup>. Nebulized liposomal amikacin, a newly developed formulation, increases local concentration of the drug while reducing its systemic absorption. Its use in patients with cystic fibrosis was well tolerated, but did not show to be superior to conventional nebulized tobramycin<sup>116</sup>. In one clinical trial, nebulized liposomal amikacin produced a higher negativization

rate of germ cultures when it was added to standard treatment of pulmonary infections with *Mycobacterium avium* complex that were resistant to conventional treatment<sup>117</sup>. It has thus become a promising new drug in the treatment regimen of respiratory infections caused by nontuberculous mycobacteria.

#### Colistin

Nebulized colistin is formulated as colistimethate sodium, which subsequently becomes colistin sulfate *in vivo*<sup>108</sup>. It is, so far, the most frequently used nebulized antibiotic in the treatment of respiratory infections caused by multi-resistant gram-negative bacilli. A variety of doses is used in

VAP patients, ranging from 1 million IUs every 12 hours to 5 million IUs every 8 hours<sup>108</sup>, making it difficult to compare the data. Although one meta-analysis showed a lower mortality rate when nebulized colistin was added to endovenous colistin to treat VAP<sup>118</sup>, the usefulness of nebulized antimicrobials in the context of VAP, as pointed out before, continues to be controversial, as are the adequate dosing levels of colistin in its nebulized form. Given that systemic absorption of nebulized colistimethate sodium is practically null, no nephrotoxicity associated to nebulized treatment has been described<sup>115</sup>.

#### Aztreonam

Aztreonam lysine is a nebulized drug formulation that has been approved for the treatment of *P. aeruginosa* infection in patients diagnosed with cystic fibrosis<sup>107</sup>. However, it has not been shown to have a similar benefit in clinical trials including patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis<sup>119</sup>.

#### Fluoroquinolones

Among the antibiotics in this group, nebulized ciprofloxacin has been given the most frequent use. Specifically, a liposomal ciprofloxacin formulation was used in phase 3 clinical trials in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. The results of the two clinical trials that were conducted turned out to be contradictory: one of them showed a benefit, over time, in preventing respiratory exacerbations, while the other did not confirm this finding<sup>120</sup>. Further studies are, therefore, needed to determine the potential benefits of this nebulized drug in daily clinical practice.

### Antifungals

#### Nebulized amphotericin B

Nebulized amphotericin B, especially in its liposomal formulation, has been widely used for antifungal prophylaxis in lung transplant patients<sup>121</sup>. Although no clinical trials are available for this population, the data published in different studies are favorable in terms of drug's long-term effectiveness, tolerability and influence on respiratory function tests<sup>122,123</sup>. On the basis of accumulated experience in prophylaxis, it has also been used for antifungal therapy, but studies are limited to case descriptions<sup>124</sup>.

#### Azoles

Experience with nebulized azoles is more limited, but some studies have shown that the physico-chemical characteristics of both posaconazole and voriconazole are well suited to nebulisation<sup>125</sup>. Cases of lung transplant patients with invasive fungal infections, treated adequately with these nebulized azoles have already been reported<sup>125,126</sup>.

#### Echinocandins

The physico-chemical characteristics of micafungin and anidulafungin have been described as appropriate for nebulisation<sup>127</sup>. Two cases were recently reported of lung transplant patients with tracheobronchitis from *Scopulariopsis* spp. who were treated successfully with nebulized micafungin<sup>128</sup>. These drugs could, therefore, be potentially used on an individualized basis in these infections, which are difficult to treat and exhibit resistance to most antifungal agents.

### Personalization of antimicrobial therapy using pK/pD models

An essential strategy in personalizing antimicrobial therapy consists in developing pK/pD models. Optimization of antimicrobial treatment requires knowledge of the pK/pD behavior of drugs following the administration of a given dose. The inherent variability of life (intraindividual, interindividual, in LADME processes and in terms of efficacy and/or toxicity regarding results) makes such optimization difficult. Measuring this variability, as well as identifying and quantifying the different factors that contribute to it, will help in the task of optimizing dosing regimens with adequate precision<sup>129,130</sup>.

**Antibiotic therapy and population models.** Studies of pK/pD in different populations make it possible to: (i) quantify pK parameter alterations of

a drug in a given group of patients and determine intra- and interindividual variability; (ii) individualize/optimize dosing regimens on the basis of administered doses and blood concentration levels of the drug and population pK parameters; (iii) make recommendations on how to estimate optimal initial doses using clinical variables that are easily available at no further cost<sup>130,131</sup>.

The goal is to reach biophase concentration levels of the antibiotic that can eradicate the microorganism without causing toxic effects. The use, in clinical practice, of mathematical-statistical models based on pK/pD concepts makes it easier to predict therapeutic results and to design optimal dosing regimens<sup>131</sup>.

The information provided by the pK/pD population models is the basis for individualization after dosing. Knowledge of the drug's individual pK parameters (and individual concentration-time profiles) is required in order to relate them to the pharmacodynamic value associated to effect and toxicity. In the case of antimicrobials, the most widely accepted pD variable is the drug's MIC for the microorganism that is causing the infection.

The creation in antibiotic therapy of population pK/pD models for a given patient population provides information about the individuals included in the study and makes it possible to extrapolate to new patients within the same population in real time, using optimized initial and maintenance doses on the basis of the previously described pK/pD values.

The inclusion of covariables in the model allows for refinement and optimization of dosing regimens in special situations, such as: kidney failure, extreme old age, biochemical alterations, etc.<sup>132,133</sup>. The model also incorporates pK/pD process variability at different levels<sup>134,135</sup>.

These models are clearly an ideal tool for application and use in patient populations that are not included in clinical trials and for whom information on antimicrobial dosing and side effects may be contradictory, limited or even unknown. The models, however, can never serve as replacements for clinical trials in patients.

Table 4 shows the main advantages and drawbacks of pK/pD models<sup>134,135</sup>.

**Population modelling.** The application of pK in clinical practice requires the definition of specific mathematical-statistical models describing the evolution of drug concentrations over time. Such models are defined by mathematical equations that include the pK parameters associated with the drug's characteristic behavior and make it possible to predict what the concentration-time values will be following the administration of known doses of a given drug<sup>136</sup>.

The most common methods currently employed for estimating pK parameters can be divided into two main groups: (i) individual pK estimation methods and (ii) population pK estimation methods. The former ones assess the pK of a drug in an individual without considering the variability of pK parameters of other individuals. The latter aim at identifying and quantifying drug concentration variability among individuals belonging to a given population after receiving standard doses of a drug<sup>136</sup>.

Individualization of antibiotic dosing regimens is a good example of personalized therapy. Therapeutic monitoring of drug's blood concentration levels following a known dose of the antimicrobial agent is the tool employed to this end. PK monitoring, which is highly advisable in clinical practice, requires certain indispensable data for interpretation purposes (Table 5). After obtaining blood samples of an antimicrobial agent following the administration of a known dose of the drug, individual pK parameters (profile of concentration-time values) can be estimated, and

**Table 4.** Advantages and inconvenients of pK/pD models

Advantages	Inconvenients
Rapid access to data and results as compared to clinical trials	Need for prior premises and assumptions that must be as rigorous, precise and accurate as possible
Cost savings	The model's robustness must be fully guaranteed The mathematical-statistical techniques used for model validation can be complex and slow to run

**Table 5.** pK monitoring in clinical practice<sup>137</sup>

Required data
– One or more serum concentrations of the antibiotic (pK)
– Population pK parameters (estimated in advance)
– Software application (Bayesian method)
– Therapeutic target: pK/pD index

pD: pharmacodynamic; pK: pharmacokinetic .

the ideal pK/pD relationship for the antimicrobial type or family can be defined. This information is the basis for dosing regimen optimization. The calculation is performed using nonlinear regression mathematical-statistical analysis and the Bayesian method, since it is possible to estimate individual pK parameters on the basis of information regarding the drug's pK behavior within a given population (*a priori* data). Integration of population pK data and local or regional MIC values for a given microorganism or antibiotic makes it possible to evaluate, by means of Monte Carlo simulations, the model's predictive capacity in terms of optimizing the pK/pD values of different dosing regimens of the antibiotic. These approaches help to make recommendations regarding initial antimicrobial dosing regimens, with a view to optimizing therapy from the very beginning of the treatment period on the basis of the covariables that have an influence on its variability.

*PK models with the new antimicrobial agents.* In the case of the new antibiotics, there is one study in patients with cystic fibrosis (CF) and infectious exacerbations caused by *P. aeruginosa*<sup>138</sup>. In this populational pK/pD model, the study's authors showed that the plasma clearance of cefto-

lozane/tazobactam was comparable to that of adult patients without CF. In contrast, a decreased central Vd was observed in patients with CF. On the basis of these data, the probability of reaching the therapeutic goal ( $f_{T > MIC} : 60\%$ ) was assessed using Monte Carlo simulations, suggesting that a dose of 1.5 g/8 h, infused for 60 minutes, would reach the therapeutic target in 39%, 60% and 100% of cases for MIC values of 8, 4 and 2 mg/L, respectively. It was also shown that for a dose of 3 g/8 h, these same percentages optimized the therapeutic goal for MIC values of 16, 8 and 4 mg/L, respectively. These data will contribute to the optimization of dosing regimens in future CF patients.

Isavuconazole is a new antifungal for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis. A pK population model was used to assess dose adjustment needs in patients with hepatic impairment<sup>139</sup>. The drug's clearance was found to decrease as a function of the degree of hepatic involvement, while the Vd was influenced by the patient's body mass index. These data made it possible to simulate the pK profiles of patients with varying degrees of hepatic impairment and to show that, in such patients, the average concentrations of isavuconazole in static balance exceed by less than twice the minimum concentration observed in healthy individuals, and that no side effects occur. In these conditions it was determined that isavuconazole did not require dose adjustment in patients with moderate liver failure.

## Funding

No funding.

## Conflict of interest

No conflicts of interests.

## Bibliography

- Training towards Personalized Antibiotic Treatment. TIPAT Project. H2020. CORDIS. European Commission [Internet] [accessed 06/06/2021]. Available at: <https://cordis.europa.eu/project/id/861323/es>
- Moser C, Lerche CJ, Thomsen K, Hartvig T, Schierbeck J, Jensen PØ, et al. Antibiotic therapy as personalized medicine - general considerations and complicating factors. *APMIS*. 2019;127(5):361-71. DOI: 10.1111/apm.12951. PMID: 30983040
- Harper S. Economic and social implications of aging societies. *Science*. 2014;346(6209):587-91.
- Pea F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(10):1087-100. DOI: 10.1080/17425255.2018.1528226
- Pea F. Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;24:18-22. DOI: 10.1016/j.coph.2015.06.006
- Giarratano A, Green SE, Nicolau DP. Review of antimicrobial use and considerations in the elderly population. *Clin Interv Aging*. 2018;13:657-67. DOI: 10.2147/CIA.S133640
- Scott MM, Liang SY. Infections in Older Adults. *Emerg Med Clin North Am*. 2021;39(2):379-94. DOI: 10.1016/j.emc.2021.01.004
- Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, Simonassi-Paiva B, Pereira RW, Pogue R, et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;59:9-21. DOI: 10.1016/j.cytogr.2021.01.006
- Hyernard C, Breining A, Duc S, Kobeh D, Dubos M, Prevel R, et al. Atypical Presentation of Bacteremia in Older Patients Is a Risk Factor for Death. *Am J Med*. 2019;132(11):44-1352.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.049
- Maher D, Ailabouni N, Mangoni AA, Wiese MD, Reeve E. Alterations in drug disposition in older adults: a focus on geriatric syndromes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(1):41-52. DOI: 10.1080/17425255.2021.1839413
- Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(4):791-815. DOI: 10.1016/j.idc.2009.06.008
- Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. Informe de utilización de medicamentos U/AUL/V1/15012014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet] [accessed 06/06/2021]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiulcerosos.pdf>
- Jump RLP, Canaday DH. Aging Has Unique Effects on the Risks, Presentation, Diagnosis, Treatment, and Prognosis of Infectious Diseases. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):xiii-xv. DOI: 10.1016/j.idc.2017.08.001
- Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):997-1004.
- Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs and Aging*. 2015;32(12):999-1008.
- Cotreau MM, Von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):33-60.
- Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):540-4.
- Wynne H. Drug metabolism and ageing. *J Br Menopause Soc*. 2005;11(2):51-6.
- Noreddin A, El-Khatib W, Haynes V, El-Khatib W. Optimal Dosing Design for Antibiotic Therapy in the Elderly: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Perspective. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2008;3(1):45-52.
- Reeve E, Wiese MD, Mangoni AA. Alterations in drug disposition in older adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(4):491-508.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- Levey AS, Stevens LA, Fricp C, Schmid CH, Zhang YL, Iii AFC, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
- Moist LM, Lok CE, Vachharajani TJ, Xi W, Aljaishi A, Polkinghorne KR, et al. Optimal hemodialysis vascular access in the elderly patient. *Semin Dial*. 2012;25(6):640-8. DOI: 10.1111/sdi.12037
- Hernández-Ruiz V, Forestier E, Gavazzi G, Ferry T, Grégoire N, Breilh D, et al. Subcutaneous Antibiotic Therapy: The Why, How, Which Drugs and When. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(1):50-5.e6. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.04.035
- Azevedo EF, Barbosa LA, De Bortoli Cassiani SH. Subcutaneous administration of antibiotics: An integrative literature review. *ACTA Paul Enferm*. 2012;25(6):817-22.
- Caccialanza R, Constans T, Cotogni P, Zaloga GP, Pontes-Arruda A. Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition: A Review. *J Parenter Enter Nutr*. 2018;42(2):296-307.
- Duems-Noriega O, Ariño-Blasco S. Subcutaneous fluid and drug delivery: Safe, efficient and inexpensive. *Rev Clin Gerontol*. 2015;25(2):117-46.

28. Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Crary MA. Dysphagia in the elderly: Management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging*. 2012;7:287-98.
29. Hilmer SN, Gnjdic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(1):86-8.
30. Levison ME. Use of Selected Antibiotics in the Elderly Topical Collection on Infectious Diseases in the Elderly. *Curr Geriatr Reports*. 2015;4(1):105-15.
31. Falcone M, Paul M, Tiseo G, Yahav D, Prendki V, Friberg LE, et al. Considerations for the optimal management of antibiotic therapy in elderly patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:325-33. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.02.022
32. Khosravi AMS. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16(2):221-7.
33. Zhou Q, Li W, Zeng S, Yu LS. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9(1):259-71.
34. Preissner S. Drug Interactions Involving the Cytochrome P450 Enzymes: Analysis of Common Combinations of Antibiotics and Pain Relieving Drugs. *J Drug Metab Toxicol*. 2012;03(05).
35. Cullinan S, O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S. Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risks in older patients. *Age Ageing*. 2016;45(1):115-20.
36. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi SMM. Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription. *Ann Intern Med*. 2013;158(12):869-76.
37. Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Macrolide-induced digoxin toxicity: A population-based study. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2009;86(4):383-6. DOI: 10.1038/clpt.2009.127
38. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loufy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: A population-based study. *Arch Intern Med*. 2010;170(12):1045-9.
39. Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonyleureas. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1605-12.
40. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med*. 2012;125(2):183-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.08.014
41. Dumitru I, Dumitrascu M, Vlad N, Cernat R, Ilie-Serban C, Hangan A, et al. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Associated with COVID-19. *Antibiotics*. 2021;10(5):561. DOI: 10.3390/antibiotics10050561
42. Holyk A, Belden V, Lee JJ, Musick WW, Keul R, Britz GW, et al. Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis: A case report. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(1):254-6.
43. Diefl B, Sánchez I, Arcenillas P, Cuchi E, Gómez I, González de Molina FJ, et al. Ceftolozane/tazobactam in the treatment of osteomyelitis and skin and soft-tissue infections due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical and microbiological outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):498-502. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.003
44. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-UTI). *Lancet*. 2015;385(9981):1949-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0
45. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1462-71.
46. Desai AV, Han D, Kowalski DL, Lademacher C, Pearlman H, Yamazaki T. No dose adjustment for isavuconazole based on age or sex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(6):1-8.
47. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009 [accessed 23/01/2019];302(21):2323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952319>
48. Martin SJ, Yost RJ. Infectious diseases in the critically ill patients. *J Pharm Pract*. 2011;24(1):35-43.
49. Marshall JC, Charbonney E, Gonzalez PD. The Immune System in Critical Illness. *Clin Chest Med*. 2008;29(4):605-16. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.08.001
50. Bermejo-Martín JF, Martín-Loeches I, Bosinger S. Inflammation and infection in critical care medicine. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:456256.
51. Brusselsaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):47.
52. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martín-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478-87.
53. Despotovic A, Milosevic B, Milosevic I, Mitrovic N, Cirkovic A, Jovanovic S, et al. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit—Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *Am J Infect Control*. 2020;48(10):1211-5. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.01.009
54. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multi-resistencia antibiotica en unidades de criticos. *Med Intensiva*. 2011;35(1):41-53.
55. Huynh D, Nguyen NQ. Intestinal absorption and enteral nutrition support during critical illness. In: *Diet and Nutrition in Critical Care* [Internet]. New York: Springer; 2015 [accessed 13/05/2021], p. 1297-311. Available at: [https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-7836-2\\_95](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-7836-2_95)
56. Krejci V, Hillebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1456-63.
57. Vermette D, Hu P, Canarie MF, Funaro M, Glover J, Pierce RW. Tight junction structure, function, and assessment in the critically ill: a systematic review. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6(1):1-18. DOI: 10.1186/s40635-018-0203-4
58. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant IK, Burgstad C, Ching K, et al. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. *Intensive Care Med*. 2008;34(3):454-60. DOI: 10.1007/s00134-007-0942-2
59. Zhu LL, Zhou Q. Therapeutic concerns when oral medications are administered nasogastrically. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(4):272-6.
60. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff
61. Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ. Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environ Int*. 2016;86:140-9. DOI: 10.1016/j.envint.2015.10.015
62. Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc*. 2015;16(2):147-53. DOI: 10.1177/1751143714564816
63. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99-110.
64. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-51.
65. Brodersen R. Competitive Binding of Bilirubin and Drugs to Human Serum Albumin Studied by Enzymatic Oxidation. *J Clin Invest*. 1974;54(6):1353-64. DOI: 10.1172/JCI107882
66. Seifert SM, Castillo-Mancilla JR, Erlandson KM, Anderson PL. Inflammation and pharmacokinetics: potential implications for HIV-infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(6):641-50. DOI: 10.1080/17425255.2017.131323
67. Beunders R, Schütz MJ, van Groenendaal R, Leijte GP, Kox M, van Eijk LT, et al. Endotoxemia-Induced Release of Pro-inflammatory Mediators Are Associated With Increased Glomerular Filtration Rate in Humans in vivo. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:559671. DOI: 10.3389/fmed.2020.559671
68. Chen IH, Nicolau DP. Augmented renal clearance and how to augment antibiotic dosing. *Antibiotics*. 2020;9(7):1-12.
69. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:479730. DOI: 10.1155/2013/479730
70. Rea RS, Capitano B. Optimizing use of aminoglycosides in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(6):596-603.
71. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care*. 2019;23(1):104. DOI: 10.1186/s13054-019-2378-9
72. Taccone FS, Laupland KB, Montravers P. Continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics for all critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1604-6.
73. Smith RP, Baltch AL, Franke MA, Michelsen PB, Bopp LH. Levofloxacin penetrates human monocytes and enhances intracellular killing of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45(4):483-8.
74. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(5):1098-104. DOI: 10.1128/AAC.42.5.1098

75. Roberts JA, Alobaid AS, Wallis SC, Perner A, Lipman J, Sjövall F. Defining optimal dosing of ciprofloxacin in patients with septic shock. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6):1662-9.
76. Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, Morris PE, Neyra JA. Continuous Versus Intermittent Infusion of Vancomycin and the Risk of Acute Kidney Injury in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2020;48(6):912-8. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004326
77. Grégoire N, Marchand S, Ferrandière M, Lasocki S, Seguin P, Vourc'h M, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(1):117-25. DOI: 10.1093/jac/dky374
78. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: A retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4605-10.
79. 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(15):1411-23.
80. Saravolatz LD, Pea F, Viale P. The Antimicrobial Therapy Puzzle: Could Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships Be Helpful in Addressing the Issue of Appropriate Pneumonia Treatment in Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):1764-71. DOI: 10.1086/504383
81. Corcione S, Pagani N, Baietto L, Fanelli V, Urbino R, Ranieri VM, et al. Pharmacokinetics of high dosage of linezolid in two morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(8):2417-8. DOI: 10.1093/jac/dkv126. Erratas en: *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(10):2925
82. Morata L, Cuesta M, Rojas JF, Rodríguez S, Brunet M, Casals G, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1913-7.
83. Ide T, Takesue Y, Ikawa K, Morikawa N, Ueda T, Takahashi Y, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of linezolid in sepsis patients with and without continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(5):745-51. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.01.021
84. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(9):2128-33.
85. Tsuji Y, Holford NHG, Kasai H, Ogami C, Heo YA, Higashi Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(8):1758-72.
86. Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection.* 2014;42(6):1007-12.
87. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Zavicefta 2 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión. Internet [accessed 03/06/2021]. Available at: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161109001/FT\\_1161109001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161109001/FT_1161109001.html)
88. Mensa J, Soriano A, López-Suñé E, Llinares P, Barberán J, Zboromyrska Y. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2021. Ficha Técnica Stribild con texto revisado en mayo 2013 31ª Ed. Antares. 2021.
89. Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, Hites M, Dugernier T, Spapen H, et al. Optimizing  $\beta$ -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(7):677-88.
90. Goncette V, Layios N, Descy J, Fripiat F. Continuous Infusion, Therapeutic Drug Monitoring and Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy with Ceftazidime-Avibactam: a Retrospective Cohort Study. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;0:17.
91. Sanford Guide. App Version 5.0.4. Antimicrobial Therapy, Inc. 2020.
92. Nicolau DP, McNabb JC, 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(6):497-504. DOI: 10.1016/S0924-8579(01)00329-6
93. Wenzler E, Bunnell KL, Bleasdale SC, Benken S, Danziger LH, Rodvold KA. Pharmacokinetics and dialytic clearance of ceftazidime-avibactam in a critically ill patient on continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(7).
94. Soukup P, Faust AC, Edgipanti V, Putnam WC, McKinnell JA. Steady-State Ceftazidime-Avibactam Serum Concentrations and Dosing Recommendations in a Critically Ill Patient Being Treated for Pseudomonas aeruginosa Pneumonia and Undergoing Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Pharmacotherapy.* 2019;39(12):1216-22.
95. Bunnell KL, Wenzler E, Danziger LH, Rodvold KA. Clearance of ceftazidime-avibactam in an in vitro continuous venovenous hemodialysis model. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(suppl\_1):S294-S295.
96. Kühn D, Metz C, Seiler F, Wehrfritz H, Roth S, Alqudrah M, et al. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Crit Care.* 2020;24(1):1-11. DOI: 10.1186/s13054-020-03397-1
97. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Zerbaxa. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151032001/FT\\_1151032001.htm](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151032001/FT_1151032001.htm)
98. Pilmis B, Petitjean G, Lesprit P, Lafaurie M, El Helali N, Le Monnier A, et al. Continuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with Pseudomonas aeruginosa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(8):1457-61.
99. Sime FB, Lässig-Smith M, Starr T, Stuart J, Pandey S, Parker SL, et al. A population pharmacokinetic model-guided evaluation of ceftolozane-tazobactam dosing in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(1):1-11.
100. Vaborem [Ficha técnica]. Available at: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181334001/FT\\_1181334001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181334001/FT_1181334001.html)
101. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, eds. Guía Sanford de terapéutica antimicrobiana. México: Editorial Médica AWWESA; 2019.
102. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Cresemba. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181334001/FT\\_1181334001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181334001/FT_1181334001.html)
103. Lepak AJ, Marchillo K, VanHecker J, Diekema D, Andes DR. Isavuconazole pharmacodynamic target determination for Candida species in an in vivo murine disseminated candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(11):5642-8.
104. Huang H, Xie H, Chaphekar N, Xu R, Venkataramanan R, Wu X. A Physiologically Based Pharmacokinetic Analysis To Predict the Pharmacokinetics of Intravenous Isavuconazole in Patients with or without Hepatic Impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(5):e02032-20.
105. Lahmer T, Baires GB, Heilmair M, Schmid RM, Sörgel F, Kinzig M, et al. Influence of sustained low-efficiency dialysis treatment on isavuconazole plasma levels in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(11):1-4.
106. Zhao Y, Seelhammer TG, Barreto EF, Wilson JW. Altered Pharmacokinetics and Dosing of Liposomal Amphotericin B and Isavuconazole during Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy.* 2020;40(1):89-95.
107. Debnath SK, Srivastava R, Debnath M, Omri A. Status of inhalable antimicrobial agents for lung infection: progress and prospects. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(10):1251-70. DOI: 10.1080/17476348.2021.1919514
108. Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, Danziger LH. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):581-632.
109. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2010;30(6):562-84. DOI: 10.1592/phco.30.6.562
110. Kalil AC, Metesky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-111.
111. Rello J, Solé-Leonart C, Rouby JJ, Chastre J, Blot S, Poulakou G, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):629-39.
112. Sweeney DA, Kalil AC. Why don't we have more inhaled antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia? *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1195-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.018
113. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3
114. Langley A, Cottingham L. Detectable serum tobramycin concentrations in a patient with renal dysfunction receiving tobramycin by inhalation. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(15):1385-6. DOI: 10.2146/ajhp100683
115. Trone DJ, Hall EA. Therapeutic drug monitoring of inhaled tobramycin in a post-hematopoietic cell transplant patient with bronchiolitis obliterans and end-stage renal disease. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(5):451-4.
116. Bilton D, Pressler T, Fajac I, Clancy JP, Sands D, Minic P, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19(2):284-91.
117. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease cau-

- sed by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT) a prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(12):1559-69.
118. Liu D, Zhang J, Liu HX, Zhu YG, Qu JM. Intravenous combined with aerosolized polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(6):603-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.011
  119. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, De Gracia J, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): Two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):738-49.
  120. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):213-26.
  121. De Mol W, Bos S, Beeckmans H, Lagrou K, Spriet I, Verleden GM, et al. Antifungal Prophylaxis After Lung Transplantation: Where are We Now? *Transplantation*. 2021 Feb 22. DOI: 10.1097/TP.0000000000003717
  122. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29(5):523-30.
  123. Peghin M, Monforte V, Martín-Gómez MT, Ruiz-Camps I, Berastegui C, Saez B, et al. 10 years of prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B and the changing epidemiology of *Aspergillus* spp. infection in lung transplantation. *Transpl Int*. 2016;29(1):51-62. DOI: 10.1111/tri.12679
  124. Godet C, Cateau E, Ramaert B, Grosset M, Le Moal G, Béraud G, et al. Nebulized Liposomal Amphotericin B for Treatment of Pulmonary Infection Caused by *Hormoglyphiella aspergillata*: Case Report and Literature Review. *Mycopathologia*. 2017;182(7-8):709-13.
  125. Thanukrishnan H, Corcoran TE, Isabella CJ, Moore CA, Nero JA, Morrell MR, et al. Aerosolization of Second-generation Triazoles: In Vitro Evaluation and Application in Therapy of Invasive Airway Aspergillosis. *Transplantation*. 2019;103(12):2608-13.
  126. Solé A, García-Robles AA, Jordá C, Cases Viedma E, Mancheño N, Poveda-Andrés JL, et al. Salvage therapy with topical posaconazole in lung transplant recipients with invasive *Scedosporium* infection. *Am J Transplant*. 2018;18(2):504-9.
  127. Gómez-Ganda L, Terradas-Campanario S, Company-Herrero D. Physicochemical characterization of micafungin and anidulafungin for its nebulized administration. *Farm Hosp*. 2019;73(5):163-5.
  128. Los-Arcos I, Berastegui C, Martín-Gómez MT, Grau S, Company-Herrero D, Deu M, et al. Nebulized micafungin treatment for *Scopulariopsis* / *Microascus* tracheobronchitis in lung transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(6):e02174-20. DOI: 10.1128/AAC.02174-20
  129. Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population Pharmacokinetics Theory and Clinical Application. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(5):387-401.
  130. Schumacher GE, Barr JT. Bayesian approaches in pharmacokinetic decision making. *Clin Pharm*. 1984;3(5):525-30.
  131. García MJ, Santos MD, Fernández De Gatta MM, Otero MJ, Domínguez-Gil A. Farmacocinética de poblaciones: una aproximación a la optimización del tratamiento con antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19(5):219-28.
  132. Soy D, Torres A. Antibacterial dosage in intensive-care-unit patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(5):477-82.
  133. Horcajada JP. Aplicabilidad de los parámetros PK/PD de los antimicrobianos en el tratamiento de infecciones complejas y resistencias extremas. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28:16-8.
  134. Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Peraire Guitart C, eds. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen II: Vías de administración de fármacos: aspectos biofarmacéuticos. Farmacocinética no lial y clínica. Madrid: Síntesis; 2013.
  135. Sheiner LB, Ludden TM. Population pharmacokinetics/dynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1992;32:185-209.
  136. Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetic data analysis: Rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev*. 1984;15(1-2):153-71.
  137. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(6):1127-53. DOI: 10.1007/s00134-020-06050-1
  138. Monogue ML, Pettit RS, Muhlebach M, Cies JJ, Nicolau DP, Kuti JL. Population pharmacokinetics and safety of ceftazidime-tazobactam in adult cystic fibrosis patients admitted with acute pulmonary exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6578-84.
  139. Desai A, Schmitt-Hoffmann AH, Mujais S, Townsend R. Population Pharmacokinetics of Isavuconazole in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):3025-31. DOI: 10.1128/AAC.02942-15



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

**Modelos farmacocinéticos poblacionales de sirolimus en pacientes trasplantados renales: Revisión sistemática**

Population pharmacokinetics models of sirolimus in renal transplant patients: A systematic review

María Remedios Candela-Boix<sup>1</sup>, Amelia Ramón-López<sup>2</sup>, Ricardo Nalda-Molina<sup>2</sup>, Marcos Díaz-González<sup>3</sup>, Silvia Márquez-Megías<sup>4</sup>, Patricio Más-Serrano<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario, Elda (Alicante). España. <sup>2</sup>Departamento de Ingeniería, Facultad de Farmacia, Universidad Miguel Hernández de Elche. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante. España. <sup>3</sup>Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante. España. <sup>4</sup>Departamento de Ingeniería, Facultad de Farmacia, Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante). España.

**Autor para correspondencia**

Amelia Ramón López  
 Ctra. Alicante-Valencia, km 87 s/n  
 03012 Alicante. España.

Correo electrónico:  
 aramon@umh.es

Recibido el 16 de junio de 2021;  
 aceptado el 1 de agosto de 2021.  
 DOI: 10.7399/fh.11771

**Cómo citar este trabajo**

Candela-Boix MR, Ramón-López A, Nalda-Molina R, Díaz-González M, Márquez-Megías S, Más-Serrano P. Modelos farmacocinéticos poblacionales de sirolimus en pacientes trasplantados renales: Revisión sistemática. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S77-83

**Resumen**

**Objetivo:** Sirolimus es un fármaco utilizado en los esquemas terapéuticos inmunosupresores en pacientes con trasplante renal. La elevada variabilidad farmacocinética de sirolimus hace que la monitorización farmacocinética y la individualización posológica de la terapia inmunosupresora sea un proceso crucial para conseguir mejores resultados de eficacia. La disponibilidad de un modelo farmacocinético poblacional permite realizar un mejor ajuste farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de sirolimus y así conseguir un mayor beneficio clínico.

**Método:** Se realizó un análisis sistemático de la literatura disponible en las bases de datos Medline, Embase y Scopus para identificar y posteriormente analizar los modelos farmacocinéticos poblacionales de sirolimus administrado por vía oral en pacientes adultos con trasplante renal. Se utilizaron como descriptores MeSH: kidney transplantation, pharmacokinetic and sirolimus. De cada artículo seleccionado se evaluó: la población a estudio, el esquema de tratamiento inmunosupresor, los tiempos de muestreo de las extracciones de sangre, las covariables analizadas, el tipo de modelo farmacocinético, el programa informático utilizado, los parámetros farmacocinéticos estimados, la variabilidad interindividual de

**Abstract**

**Objective:** Sirolimus is used in the immunosuppressive therapeutic treatment of kidney transplant patients. The high pharmacokinetic variability of sirolimus makes pharmacokinetic monitoring and dosage individualization of immunosuppressive therapy a key process to achieve better efficacy results. The availability of a population pharmacokinetic model can be used to provide better pharmacokinetic adjustment of plasma concentrations of sirolimus and thus achieve greater clinical benefit.

**Method:** We conducted a systematic review of the literature available in the Medline, Embase, and Scopus databases to identify and subsequently analyze population pharmacokinetic models of orally administered sirolimus in adult patients after kidney transplant. The descriptors used MeSH were kidney transplantation, pharmacokinetics, and sirolimus. The following variables from the selected studies were assessed: study population, immunosuppressive treatment, blood sampling times, covariates analyzed, type of pharmacokinetic model, computer software used, estimated pharmacokinetic parameters, interindividual variability of pharmacokinetic parameters, residual variability and mathematical equations of the pharmacokinetic model.

**PALABRAS CLAVE**

Trasplante renal; Farmacocinética; Sirolimus; Monitorización terapéutica; Dosificación de medicamentos; Farmacocinética poblacional.

**KEYWORDS**

Kidney transplant; Pharmacokinetics; Sirolimus; Drug monitoring; Drug dosage calculations; Population pharmacokinetics.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
 Articles published in this journal are licensed with a  
 Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
 La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
 ni tampoco por la publicación de sus artículos.

los parámetros farmacocinéticos, la variabilidad residual y las ecuaciones matemáticas del modelo farmacocinético.

**Resultados:** Se obtuvieron un total de 548 resultados, excluyendo 175 registros tras identificarse en más de una base de datos. Finalmente se seleccionaron siete artículos que cumplían los criterios de inclusión. La mayoría de los modelos farmacocinéticos encontrados siguen un modelo bicompartimental. Covariables como edad, peso, función hepática, exposición y dosis de ciclosporina, dosis de sirolimus, polimorfismos genéticos del CYP3A5, creatinina sérica y tratamiento concomitante explican la variabilidad interindividual de sirolimus.

**Conclusiones:** El modelo bicompartimental fue el modelo farmacocinético de elección en la mayoría de los estudios seleccionados. La variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos de sirolimus se explica por variables demográficas, clínicas, genéticas y bioquímicas. La disponibilidad de modelos farmacocinéticos de sirolimus permiten individualizar la terapia en pacientes con trasplante renal.

## Introducción

El trasplante renal es la terapia indicada en la enfermedad renal terminal<sup>1</sup>. Los pacientes sometidos a trasplante renal requieren tratamiento con terapia inmunosupresora con el objetivo de prevenir el rechazo agudo y la pérdida del aloinjerto. Es importante un seguimiento estrecho del tratamiento inmunosupresor de los pacientes tras la intervención, ya que los hacen más susceptibles a infecciones, neoplasias malignas o enfermedades cardiovasculares, así como la monitorización de las comorbilidades relacionadas con la enfermedad renal de base<sup>2</sup>.

Los principales agentes inmunosupresores que se utilizan en combinación en esquemas terapéuticos son los glucocorticoides, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, everolimus, tacrolimus o sirolimus. El tratamiento farmacológico habitual está basado en una combinación de fármacos inmunosupresores de diferente mecanismo de acción<sup>3,4</sup>. Esta estrategia minimiza la morbilidad y la mortalidad asociadas con cada tipo de fármaco a la vez que potencia la eficacia general. Dichos esquemas pueden variar según las características del paciente, el centro de trasplante o el área geográfica.

Sirolimus es un fármaco con una elevada variabilidad farmacocinética, lo que conlleva grandes diferencias en la exposición al fármaco en pacientes que reciben una misma dosis<sup>5</sup>. En este contexto, la individualización posológica de la terapia inmunosupresora en base a la monitorización farmacocinética es un proceso clave y necesario para conseguir los mejores resultados de eficacia y seguridad, evitando el rechazo agudo, minimizando los efectos adversos derivados del tratamiento y controlando otros factores que alteran el perfil farmacocinético de los fármacos como son las interacciones, la falta de adherencia al tratamiento o los polimorfismos genéticos.

De hecho, la exposición a sirolimus está estrechamente asociada tanto a la eficacia como a la aparición de efectos secundarios<sup>6</sup>. Esta relación entre grado de exposición al fármaco y seguridad y eficacia requieren una estrecha monitorización de las concentraciones plasmáticas de sirolimus. Conocer los factores que afectan a la variabilidad farmacocinética interindividual de sirolimus es importante para poder conseguir individualizar de forma óptima la terapia farmacológica. En este sentido, la disponibilidad de un modelo farmacocinético poblacional de sirolimus permite mediante metodología bayesiana calcular los parámetros farmacocinéticos individuales y poder realizar un ajuste farmacocinético individualizado de la pauta posológica de sirolimus y así conseguir una mayor efectividad de la terapia, con menor índice de rechazos y la mínima toxicidad posible.

El objetivo del presente estudio es realizar una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre los modelos farmacocinéticos poblacionales disponibles de sirolimus en pacientes trasplantados renales.

## Métodos

Se diseñó un estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los artículos científicos encontrados mediante revisión sistemática. Los datos se obtuvieron de la consulta directa a través de internet a las siguientes bases de datos: Medline (vía Pubmed), Embase y Scopus.

Se definieron los términos de la búsqueda bibliográfica por consulta al *Thesaurus* desarrollado por la U. S. National Library of Medicine. Se consideraron adecuados como descriptores MeSH: kidney transplantation,

**Results:** A total of 548 results were obtained, excluding 175 records that were identified in more than one database. Finally, seven articles that met the inclusion criteria were selected. Most of the pharmacokinetic models found fit a two-compartment model. The interindividual variability of sirolimus was explained by covariates such as age, weight, liver function, cyclosporine exposure and dose, sirolimus doses, CYP3A5 genetic polymorphisms, serum creatinine, and concomitant treatment.

**Conclusions:** The two-compartment model was the pharmacokinetic model of choice in most of the selected studies. The interindividual variability of the pharmacokinetic parameters of sirolimus is explained by demographic, clinical, genetic, and biochemical variables. The availability of pharmacokinetic models of sirolimus can assist in optimizing therapy in patients after kidney transplant.

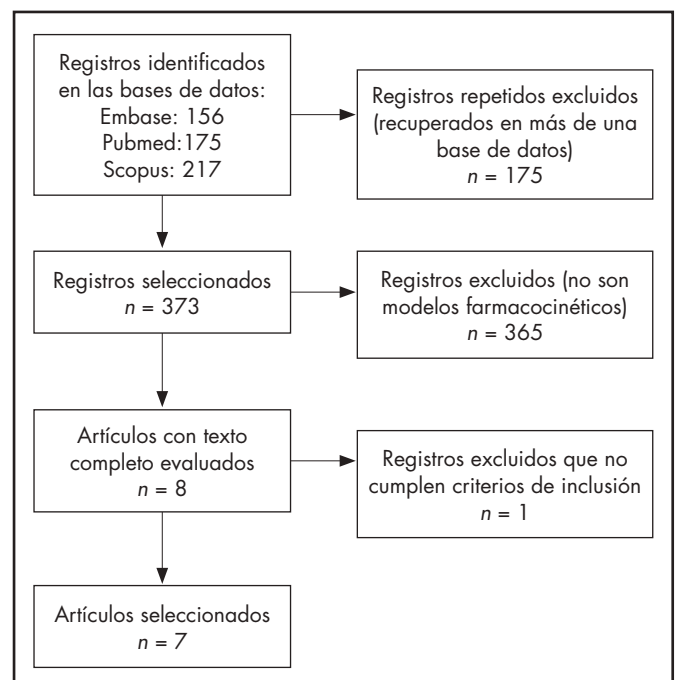
pharmacokinetics and sirolimus. La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su utilización en la base de datos Medline, vía Pubmed mediante la utilización de operadores booleanos:

*(("sirolimus"[MeSH Terms] OR "sirolimus"[Title/Abstract]) AND ("Pharmacokinetics"[MeSH Terms] OR "Pharmacokinetic"[Title/Abstract]) AND ("Kidney Transplantation"[MeSH Terms] OR "Kidney Transplantation"[Title/Abstract]))*

Esta estrategia se desarrolló para su empleo en las otras bases de datos consultadas. La búsqueda se realizó hasta mayo de 2021. Además, se revisaron los artículos científicos referenciados por los estudios seleccionados con la búsqueda final con el fin de reducir los posibles sesgos de publicación. Si se encontró algún estudio por esta vía, se incluyó como búsqueda manual.

Los criterios de inclusión de los artículos que se analizaron fueron: trabajos originales que respondieran a los objetivos de la búsqueda (modelos farmacocinéticos poblacionales de sirolimus vía oral en pacientes adultos con trasplante renal), publicados en revistas arbitradas por pares y escritos en inglés y en español. Además, se incluyeron aquellos artículos que pudieron recuperarse en texto completo. Asimismo, se excluyeron aquellos trabajos cuya población a estudio fueran pacientes pediátricos o no estu-

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos.





vieran realizados en humanos. También se excluyeron las comunicaciones a congresos para evitar posibles duplicidades.

Las variables estudiadas de los artículos seleccionados fueron: población a estudio, esquema de tratamiento inmunosupresor, tiempo postrasplante, tiempos de muestreo de las extracciones de sangre, covariables analizadas, tipo de modelo farmacocinético, programa informático utilizado, parámetros farmacocinéticos estimados (error estándar relativo), variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos, variabilidad residual y ecuaciones matemáticas del modelo farmacocinético.

## Resultados

Tras la búsqueda en las tres bases de datos, se obtuvieron un total de 548 resultados. Se excluyeron 175 registros tras identificarse en más de

una base de datos. Finalmente se evaluaron ocho artículos, de los cuales se excluyó uno por tratarse de un modelo farmacocinético de sirólimus como metabolito de temsirólimus intravenoso (Figura 1). No se obtuvieron resultados de la búsqueda manual.

Las características de los estudios revisados se resumen en la tabla 1. De los siete estudios seleccionados por cumplir los criterios de inclusión, cinco fueron estudios retrospectivos (Wang *et al.*<sup>8</sup>, Golubovic *et al.*<sup>7</sup>, Dansirikul *et al.*<sup>12</sup>, Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> y Jiao *et al.*<sup>10</sup>) y el resto prospectivos. Los trabajos realizados por Jiao *et al.*<sup>10</sup>, Wang *et al.*<sup>8</sup> y Ferron *et al.*<sup>13</sup> fueron multicéntricos y el resto unicéntricos.

De los estudios prospectivos, Ferron *et al.*<sup>13</sup> realizaron un ensayo fase I, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó la influencia de la dosis en la farmacocinética de sirólimus (dosis única de

**Tabla 1.** Características de los artículos seleccionados en la revisión sistemática

Autor/Año	Población	Esquema IS	Muestras	Covariables	Modelo	Programa
Golubovic <i>et al.</i> <sup>7</sup> 2019	n = 25	SIR + MM + CO	n = 250 valle	Edad, peso, Crs, HTO, PT, CT, TG, AST, ALT, FA, dosis MM, dosis CO, género, OD, diálisis pre-tx	BIC	Nonmem
Wang <i>et al.</i> <sup>8</sup> 2016	n = 22 (Sanos) n = 105 (Tx renal)	Datos obtenidos de tres estudios. 1) Ensayo biodisponibilidad en sanos: SIR cápsulas/solución oral 2) Ensayo fase II: SIR + CsA + CO vs AZA + CsA + co 3) Estudio postcomercialización: SIR	n = 623 1) Valle y 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72, 96, 120, 144 h postdosis 2) Valle en sem. 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 tras primera dosis 3) Valle en sem. 1, 4, 8, 12 tras primera dosis	Edad, peso, talla, IMC, género, población, dosis CsA, Cp CsA, BUN, Crs, ALT, Brs	BIC	Nonmem
Zimmerman <i>et al.</i> <sup>9</sup> 2016	n = 27	SIR No especifican esquema	n = 83 Valle (Alguna muestra 2-3 h postdosis)	Edad, peso, Crs, HTO, género, raza, presencia ≥ 1 medicamento que interaccione con SIR	BIC	Nonmem
Zhen Jiao <i>et al.</i> <sup>10</sup> 2009	n = 112	SIR + CsA + CO durante 3 meses y después dos grupos: reducción CsA (Fase I) o retirada CsA (Fase II)	n = 804 - Valle: 7-10 días post primera dosis - Valle: mes. 1, 3, 6, 9, 12 y si sospecha de rechazo agudo - Valle semanal durante la reducción dosis CsA	Edad, peso, talla, SC, IMC, días post-tx, dosis SIR, dosis CsA, Cp CsA, HDL, LDL, CT, TG, eritrocitos, leucocitos, HTO, Hb, BUN, Cr, ClCr, ALT, AST, género, OD, comedición	MOC	Nonmem
Djeblj <i>et al.</i> <sup>11</sup> 2006	n = 22	SIR + MM + CO	n = 938 - En la semana 1, 2, mes. 1 y 3: Valle, 0,33, 0,66, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 y 9 h postdosis - En la semana 1 y 2: además post-12 y 24 h	Peso, talla, edad, IMC, sexo, SC, HTO, eritrocitos, Hb, leucocitos, AST, ALT, CT, TG, plaquetas, PT, Alb, U, Crs, genotipos CYP3A5, CYP3A4 y MDR1	BIC	Nonmem
Dansirikul <i>et al.</i> <sup>12</sup> 2005	n = 25	SIR + MM + CO (n = 15) SIR + CsA + CO (n = 3) SIR + TA + CO (n = 4) SIR + CO (n = 2) SIR + MM (n = 1)	n = 315 valle	Edad, Brs, Alb, HTO, peso, días post-tx, género	BIC	PKBUGS/ WinBUGS
Ferron <i>et al.</i> <sup>13</sup> 1996	n = 36	SIR (3 dosis: 3,5,10,15 mg/m <sup>2</sup> ) + CsA (± PRED, AZA)	n = 636 - Día 1: valle y ½, 1, 2, 3, 6, 12 h postdosis - Día 2: valle (excepto algún centro en el día 3 y 5)	Edad, peso, talla, SC, dosis SIR, Cp CsA en el día 1 y centro estudio	BIC	P-Pharm

Alb: albúmina; ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato transaminasa; AZA: azatioprina; BIC: bicompartmental; Brs: bilirrubina sérica; BUN: nitrógeno ureico en sangre; ClCr: aclaramiento de creatinina; CO: corticoides; Cp: concentración plasmática; Crs: creatinina sérica; CsA: ciclosporina; CT: colesterol total; FA: fosfatasa alcalina; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTO: hematocrito; IMC: índice de masa corporal; IS: inmunosupresor; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MM: micofenolato; MOC: monocompartmental; OD: origen donante; PRED: prednisona; PT: proteínas totales; SC: superficie corporal; SIR: sirólimus; TA: tacrólimus; TG: triglicéridos; U: urea.

sirólimus 3, 5, 10 y 15 mg/m<sup>2</sup>). El objetivo en el estudio de Djebli *et al.*<sup>11</sup> fue evaluar la farmacocinética de sirólimus durante los tres primeros meses postrasplante en el que los datos se recogieron de forma prospectiva, y el análisis se realizó de forma retrospectiva. De los estudios retrospectivos, Jiao *et al.*<sup>10</sup> analizaron los datos de un ensayo clínico no aleatorizado secuenciado en dos fases para evaluar la farmacocinética de sirólimus y la influencia de ciclosporina (Fase 1: reducción de dosis de ciclosporina; Fase 2: interrupción de ciclosporina) durante los 12 primeros meses tras el trasplante. Wang *et al.*<sup>8</sup> describieron la farmacocinética de sirólimus en adultos sanos y pacientes trasplantados renales. Golubovic *et al.*<sup>7</sup>, Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> y Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> desarrollaron un modelo farmacocinético de sirólimus utilizando datos de la rutina diaria de trabajo obtenidos retrospectivamente.

El perfil de los pacientes del estudio de Jiao *et al.*<sup>10</sup> y Djebli *et al.*<sup>11</sup> incluyó a trasplantados renales *de novo* durante los 12 y 3 meses postrasplante, respectivamente. Sin embargo, en el estudio de Ferron *et al.*<sup>13</sup> se incluyeron pacientes con trasplante estable, función renal comprometida y con alto riesgo de rechazo, y se evaluó la farmacocinética tras la administración de una dosis única de sirólimus. En el estudio de Golubovic *et al.*<sup>7</sup> se incluyeron datos de sirólimus (utilizado como inmunosupresor de segunda línea) determinados durante un año tras el inicio de tratamiento farmacológico, sin especificar el tiempo postrasplante transcurrido. Igualmente, Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> y Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> incluyeron pacientes muy heterogéneos, con una mediana de tiempo postrasplante de 278 (2 días-10,7 años) y 49 meses (0-202 meses), respectivamente. Wang *et al.*<sup>8</sup> incluyeron voluntarios sanos (estudio biodisponibilidad) y pacientes trasplantados renales (estudio fase II y postcomercialización), sin especificar el tiempo de seguimiento postrasplante.

Los esquemas de inmunosupresión de los pacientes en los estudios fueron heterogéneos y se detallan en la tabla 1. La combinación de tratamientos incluye inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), antimetabolitos (azatioprina, micofenolato) y corticoides. En el estudio de Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> no se especificó el esquema inmunosupresor utilizado en los pacientes. El esquema de dosificación de sirólimus y el intervalo terapéutico objetivo descrito en los estudios incluidos fue: Golubovic *et al.*<sup>7</sup>: 12-20 mg el primer día junto con la desescalada simultánea del inhibidor de calcineurina utilizado en primera línea, seguido de 4-8 mg (del segundo al quinto día) y dosis posteriores según concentraciones plasmáticas en valle (8-20 ng/ml); Djebli *et al.*<sup>11</sup>: 15 mg/día el día 1 y 2 postrasplante seguido de 10 mg/día durante 7 días, las siguientes dosis se ajustaron según niveles (10-15 ng/ml); Jiao *et al.*<sup>10</sup>: 6 mg día 1, seguido de 2 mg/día ajustada posteriormente según niveles plasmáticos (6-12 ng/ml); Ferron *et al.*<sup>13</sup>: se evaluaron dosis únicas de 3, 5, 10 y 15 mg/m<sup>2</sup> en pacientes en tratamiento con dosis de ciclosporina en estado estacionario.

En los estudios de Dansirikul *et al.*<sup>12</sup>, Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> y Wang *et al.*<sup>8</sup> no se especificó el esquema de dosificación, siendo las dosis reportadas de: 6 ± 3 mg/día (media ± desviación estándar, rango: 2-20 mg/día), 2 mg/día (mediana, rango: 1-6 mg/día) y un rango de dosis de 0,5 a 2 mg/día, respectivamente. El intervalo terapéutico establecido por Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> fue entre 4 y 12 µg/l o 12 y 20 µg/l según si el esquema incluía ciclosporina o no. En el estudio de Wang *et al.*<sup>8</sup>, el intervalo terapéutico fue de 4-10 µg/l y en el de Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> variaba en función del tiempo postrasplante (0-4 meses postrasplante: 10-15 µg/l; 4-12 meses postrasplante: 16-24 µg/l; > 12 meses postrasplante: 12-20 µg/l).

Los tiempos de muestreo se especifican en la tabla 1. En tres de los estudios<sup>8,11,13</sup> el análisis farmacocinético se realizó a partir de curvas ricas en puntos, mientras que en los cuatro restantes<sup>7,9,10,12</sup>, los modelos farmacocinéticos se desarrollaron a partir de concentraciones extraídas sólo en valle (predosis).

El modelo estructural que mejor ajustaba los datos fue el modelo bicompartimental en seis de los estudios, y solo en el estudio de Jiao *et al.*<sup>10</sup> se utilizó un modelo monocompartimental. El programa utilizado mayoritariamente fue NONMEM® (Icon Development Solutions, Ellicott City, EE. UU.) en cinco de ellos, mientras que Ferron *et al.*<sup>13</sup> utilizaron P-Pharm® (SIMED Scientific Software, Cedex, Francia) y Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> utilizaron WinBUGS® (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, Reino Unido).

En la tabla 2 se han extraído los valores típicos de los parámetros farmacocinéticos y el error de estimación de los mismos (error estándar relativo), la variabilidad interindividual, así como la variabilidad residual. En la tabla 3 se muestran las ecuaciones matemáticas con las covariables que explican la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Las covariables estudiadas en la mayoría de los estudios fueron edad, peso, género, talla, superficie corporal, índice de masa corporal, colesterol, triglicéridos, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa (AST) y las dosis y exposición de los inmunosupresores concomitantes. Sólo en el trabajo de Djebli *et al.*<sup>11</sup> se incluyeron los polimorfismos genéticos del CYP3A4, CYP3A5 y MDR1 como covariables. El modelo de Golubovic *et al.*<sup>7</sup> muestra que el aclaramiento aparente (Cl/F, F = biodisponibilidad) de sirólimus está influenciado por la edad y la función hepática (AST). En el modelo final de Wang *et al.*<sup>8</sup>, el incremento en la dosis diaria de ciclosporina y la edad redujeron significativamente el Cl/F. Además, el volumen de distribución periférico aparente (Vp/F) se incrementa de forma no lineal con el aumento de la creatinina sérica. Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> identificaron la edad como covariable del Cl/F. Jiao *et al.*<sup>10</sup> asocian el uso de silimarina y glicirricina (contenidas en plantas medicinales hepatoprotectoras), la

**Tabla 2.** Parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados en los estudios, variabilidad interindividual y variabilidad residual

Parámetros	Golubovic <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Wang <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Zimmerman <i>et al.</i> <sup>9</sup>	Jiao <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Djebli <i>et al.</i> <sup>11</sup>	Dansirikul <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Ferron <i>et al.</i> <sup>13</sup>
<b>Media parámetros (RSE)</b>							
Q/F (l/h)	5,07 (48,9)	32,9 (4,5)	27,8 (39)	NR	38,7 (14,99)	20,4 (NR)	25,2 (NR)
Cl/F (l/h)	12,20 (20,8)	8,81 (6,4)	7,40 (9)	10,10 (3)	14,10 (7,09)	12,94 (NR)	8,91 (NR)
Vc/F (l)	118 (2,15)	676 (38)	128 (29)	3.670 (9,3)	218 (7,06)	117 (NR)	112,9 (NR)
Vp/F (l)	609 (6,35)	1.380 (10,6)	278 (29)	NR	292 (10,03)	583 (NR)	452 (NR)
Ka (h <sup>-1</sup> )	2,19 (0,0022)	0,24 (7,1)	2,18	NR	5,25 (4,76)	2,195 (NR)	2,18 (NR)
t <sub>0</sub> (h)	NR	NR	0,24	NR	NR	NR	0,24 (NR)
<b>IIV (CV, %)</b>							
Q/F	32,09	75,3	NR	NR	78,1	10,1	31,9
Cl/F	23,39	13,6	22,7	23,8	49,3	43,6	38,2
Vc/F	55,30	302,1	NR	56,7	52,7	55,2	31,8
Vp/F	25,63	15,2	NR	NR	20,2	25,6	26,4
Ka	38,08	NR	NR	NR	42,7	38,1	41,3
t <sub>0</sub> (h)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	40,1
<b>Variabilidad residual</b>							
Proporcional (CV, %)	49,9%	65,2%	33,8%	29,9%	242%	61,4%	NR
Aditivo	1,93 (ng/ml)	NR	NR	NR	3,08 (ng/ml)	NR	NR

Cl/F: aclaramiento aparente; IIV: variabilidad interindividual (coeficiente variación %); Ka: constante absorción; NR: no reportado; Q/F: aclaramiento aparente intercompartimental; RSE: error estándar relativo; t<sub>0</sub>: tiempo latencia; Vc/F: volumen de distribución central; Vp/F: volumen de distribución periférico.

**Tabla 3.** Ecuaciones matemáticas de los modelos

Referencia	Ecuación
Golubovic <i>et al.</i> <sup>7</sup>	$Cl/F = 12,2 \cdot 0,63^{AST} \cdot (1 - edad/44 \cdot 0,388)$ (AST = 0 si AST ≤ 37 UI/l, AST = 1 si AST > 37 UI/l)
Wang <i>et al.</i> <sup>8</sup>	$Cl/F = 8,81 \cdot [1 - 0,219 \cdot (Dosis\ CsA / 300)] \cdot [1 - 0,0171 \cdot (edad - 40)]$ $Vc/F = 676 \cdot (Cr_s/592,3)^{1,4}$
Zimmerman <i>et al.</i> <sup>9</sup>	$CL = 7,4 \cdot (edad / 59)^{-1,02}$
Jiao <i>et al.</i> <sup>10</sup>	$Cl/F = [10,1 - 0,662 (CT - 5,66) - 0,00417 \cdot (C_{valleCsA} - 104)] \cdot 0,65^{SLM} \cdot 0,661^{GLC} \cdot (Dosis\ diaria\ SIR / 2)^{0,479}$ $Vc/F = 3.670 - 7,27 \cdot (C_{valleCsA} - 104)$
Djebli <i>et al.</i> <sup>11</sup>	$Cl/F = 14,1 + 14,2 \cdot CYP3A5$
Dansirikul <i>et al.</i> <sup>12</sup>	$\ln (Cl) = 2,827 - 0,2987(edad / 44)$
Ferron <i>et al.</i> <sup>13</sup>	$Cl = -1,55 + 0,352 \cdot Peso$ $V = 141,8 + 4,09 \cdot Peso$

AST: aspartato transaminasa; Cr<sub>s</sub>: creatinina sérica; CsA: ciclosporina; CT: colesterol total; DDS: dosis diaria sirolimus; GLC: glicirricina; SIR: sirolimus; SLM: silimarina.

concentración valle de ciclosporina y el nivel de colesterol total con una disminución del Cl/F, mientras que la dosis de sirolimus aumenta el Cl/F de forma no lineal. En el modelo de Djebli *et al.*<sup>11</sup>, se asoció el polimorfismo CYP3A5\*1/\*3 con un incremento del Cl/F. Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> incluyeron la edad como covariable inversamente proporcional al Cl/F. Y, por último, en el estudio de Ferron *et al.*<sup>13</sup> se observó una correlación del V<sub>p</sub>/F y el aclaramiento intercompartmental (Q/F) con la superficie corporal y el peso.

## Discusión

Sirolimus es un fármaco ampliamente utilizado en la profilaxis de rechazo de órgano sólido que presenta una alta variabilidad farmacocinética inter e intrapaciente, por lo que es necesario realizar monitorización farmacocinética de forma periódica para ajustar la pauta posológica. En esta revisión se identificaron siete modelos farmacocinéticos en la literatura con la estrategia de búsqueda realizada, siendo la fecha límite de la revisión el 31 de mayo de 2021.

En la mayoría de los estudios seleccionados, el modelo farmacocinético que mejor ajustó los datos de las concentraciones plasmáticas de sirolimus en función del tiempo fue el modelo bicompartimental con eliminación lineal. Cabe destacar que sólo en los estudios de Wang, Djebli y Ferron *et al.*<sup>8,11,13</sup> se disponía de curvas completas o ricas en concentraciones, es decir, múltiples concentraciones extraídas a distintos tiempos tras una dosis por paciente para el desarrollo del modelo farmacocinético.

El rango de valores de Cl/F obtenidos en los estudios revisados osciló entre 7,4 y 14,1 l/h, sin que exista una relación en los resultados obtenidos entre los modelos desarrollados en función de la cantidad de concentraciones disponibles en cada paciente para el estudio (curvas completas versus valles), tamaño muestral ni tiempo transcurrido postrasplante (trasplante inmediato versus pacientes estables).

Los volúmenes de distribución de sirolimus obtenidos en los estudios revisados fueron elevados, indicando una importante distribución de sirolimus en tejidos. Los valores determinados por los diferentes autores fueron muy dispares entre ellos. Jiao *et al.*<sup>10</sup> obtuvieron un V<sub>d</sub>/F de 3.670 l con una variabilidad interindividual del 56,7%, muy superior al resto de estudios (rango: 117-676 l), pudiendo ser este valor debido al uso de valles únicamente como tiempo de muestreo, ya que no es el tipo de muestra ideal para estimar parámetros de distribución. No obstante, en los estudios desarrollados por Golubovic *et al.*<sup>7</sup> y Dansirikul *et al.*<sup>12</sup>, en los que también disponía únicamente de concentraciones valle, utilizaron los valores de algunos parámetros farmacocinéticos del estudio de Ferron *et al.*<sup>13</sup> como valores *a priori* mediante la función "PRIOR" para poder determinar todos los parámetros farmacocinéticos de un modelo bicompartimental. Esto explicaría los V<sub>c</sub>/F inferiores a los del estudio de Jiao *et al.*<sup>10</sup>. Por otro lado, los valores de la constante de absorción (K<sub>a</sub>) muestran que sirolimus presenta una rápida absorción. En algunos estudios<sup>7,10</sup> se fijó el valor de dicha constante en base al valor obtenido en otros trabajos por no disponer de muestras plasmáticas en la fase de absorción.

En los estudios seleccionados se identificaron diferentes covariables que explican parte de la variabilidad interindividual de los parámetros farma-

cocinéticos de sirolimus. Así, por ejemplo, la edad es la variable que ha mostrado relevancia clínica en la mayoría de los estudios. La edad es un factor evaluado habitualmente en los estudios farmacocinéticos, ya que afecta a las características fisiológicas y fisiopatológicas de la población, produciendo cambios en la farmacocinética de los fármacos. En todos los estudios se evaluó como covariable, pero solo en cuatro de ellos<sup>7,9,12</sup> se encontró una relación inversa entre la edad y el Cl/F, debido posiblemente a que en el resto de los estudios la distribución de la edad de población incluida sea muy homogénea y por ello no se ha observado la asociación.

Según Djebli *et al.*<sup>11</sup>, el polimorfismo genético del CYP3A5 influye significativamente en el Cl/F de sirolimus debido a que es sustrato de esta enzima<sup>14</sup>. Así, los pacientes homocigotos con el polimorfismo CYP3A5\*3\*3 muestran un menor Cl/F que los pacientes con el polimorfismo CYP3A5\*1\*1 y CYP3A5\*1\*3, siendo el Cl/F el doble en estos últimos (14,1 l/h versus 28,3 l/h). Sin embargo, dado el limitado tamaño muestral de este estudio, serían necesarios estudios con mayor tamaño muestral que puedan apoyar los resultados de este trabajo. Otros autores<sup>15,16</sup> también han evaluado la influencia del polimorfismo de las isoenzimas CYP3A5 y CYP3A4 en la farmacocinética de sirolimus, encontrando una relación entre ambas, si bien el objetivo de estos estudios no fue el desarrollo de un modelo farmacocinético.

La influencia del peso en los parámetros de distribución viene dada por el carácter lipófilo de sirolimus, ya que es un fármaco con elevado coeficiente de reparto, distribuyéndose en parte en los tejidos grasos. Ferron *et al.*<sup>13</sup> observaron que el peso y la superficie corporal se correlacionan con el aclaramiento intercompartmental aparente (Q/F) y el V<sub>p</sub>/F.

En el modelo de Jiao *et al.*<sup>10</sup>, la dosis de sirolimus incrementó de forma no lineal el Cl/F de sirolimus, hecho que puede explicarse según los autores por la baja biodisponibilidad del fármaco. De todas formas, no es recomendable modelar el Cl/F como una función de dosis cuando los datos utilizados son obtenidos de una terapia de monitorización dirigida, ya que la correlación entre la dosis de sirolimus y Cl/F ocurre porque las dosis son ajustadas para obtener concentraciones dentro de un intervalo objetivo. Además, en este mismo modelo, la disminución del Cl/F de sirolimus en pacientes con elevados niveles de colesterol total podría explicarse por la reducción de la fracción libre de sirolimus disponible para ser metabolizada.

Por otra parte, la administración de silimarina y glicirricina como tratamiento concomitante redujo un 34% el Cl/F de sirolimus en el estudio de Jiao *et al.*<sup>10</sup>. Este efecto podría explicarse por la inhibición del CYP3A4 y glicoproteína-P que han mostrado ambas sustancias *in vitro*<sup>17,18</sup>.

La interacción entre ciclosporina y sirolimus se ha estudiado en dos de los modelos farmacocinéticos con escasa repercusión clínica, ya que Jiao *et al.*<sup>10</sup> observaron una disminución del 4,5% en el Cl/F de sirolimus por cada 100 ng/ml de incremento en la concentración plasmática de ciclosporina, y Wang *et al.*<sup>8</sup> observaron una disminución del 7,3% en el Cl/F de sirolimus por cada 100 mg de incremento en la dosis diaria de ciclosporina. Esta asociación concuerda con los resultados de Zahir *et al.*<sup>19</sup>, donde el aclaramiento de sirolimus disminuyó un 20,8% por cada 100 mg

de incremento en la dosis de ciclosporina. Otros autores<sup>20</sup> han observado una interacción entre ciclosporina y sirolimus a nivel de la absorción en voluntarios sanos, incrementando el área bajo la curva de sirolimus un 230%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las guías actuales<sup>21,22</sup> recomiendan esquemas de inmunosupresión que incluyen triple terapia con: 1) inhibidores de calcineurina, siendo tacrolimus el fármaco de primera elección, 2) micofenolato o inhibidor de m-tor y 3) corticoides. Actualmente, la utilización de ciclosporina en los programas de trasplante renal es residual. Sin embargo, la mayoría de los modelos farmacocinéticos poblacionales incluidos en la revisión actual se han basado en esquemas en los que se incluyó la ciclosporina como anticalcineurínico, y sólo en el modelo de Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> incluyeron a cuatro pacientes en los que se administró de forma conjunta sirolimus y tacrolimus.

La inclusión de la función hepática, expresada como AST > 37 UI/l en el modelo farmacocinético, sólo fue estadísticamente significativa en el estudio de Golubovic *et al.*<sup>7</sup>, en el que el Cl/F de sirolimus se redujo en un 37% en aquellos pacientes que presentaban una función hepática comprometida. Estos datos concuerdan con otros trabajos en los que se muestran reducciones del 31,8% y del 36% en pacientes con alteración hepática leve y moderada, respectivamente<sup>23</sup>. De hecho, se recomienda reducir el 50% la dosis de mantenimiento de sirolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave<sup>24</sup>.

Sirolimus se distribuye ampliamente en los elementos formes de la sangre, principalmente eritrocitos y muy poco en plasma (< 5%). La liposolubilidad, el grado de ionización, el tamaño molecular y la capacidad de unirse mediante puentes de hidrógeno son factores determinantes para la unión a los glóbulos rojos<sup>5,25</sup>. Sin embargo, en los trabajos revisados no se observó correlación entre el aclaramiento y el hematocrito a pesar de incluirse como

covariable en la mayoría de ellos, a diferencia de lo observado en pacientes con cáncer tratados con sirolimus<sup>26</sup>, en los que sí se encontró una relación inversa entre el hematocrito y el aclaramiento de sirolimus.

En ningún estudio se consideró evaluar como covariable el tratamiento concomitante con corticoides. Aunque se conocen las interacciones de inducción e inhibición de los corticosteroides con las vías de metabolismo y de transporte comunes a los inmunosupresores, existe poca evidencia del impacto clínico de las interacciones<sup>27,28</sup>, por ello hubiera sido interesante la inclusión de esta covariable.

En conclusión, de acuerdo con la bibliografía disponible, el modelo bicompartimental fue el modelo farmacocinético de elección en la mayoría de los estudios seleccionados. La variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos de sirolimus se explica por variables como edad, peso, función hepática, exposición y dosis de ciclosporina, dosis de sirolimus, polimorfismos genéticos del CYP3A5, creatinina sérica y tratamiento concomitante. Estos resultados aportan información importante para optimizar la terapia inmunosupresora de sirolimus en pacientes con trasplante renal. No obstante, antes de aplicar estos modelos farmacocinéticos poblacionales para realizar ajuste posológico individualizado en una población de pacientes específica es necesaria su validación con el objetivo de evaluar su adecuación y su capacidad predictiva.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de interés

Sin conflictos de intereses.

## Bibliografía

- Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331:65. DOI: 10.1056/NEJM199408113310606
2. Zand MS. Immunosuppression and Immune Monitoring After Renal Transplantation. *Seminars in Dialysis.* 2005;18(6):511-9. DOI:10.1111/j.1525-139X.2005.00098.x
3. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet.* 1999;353:1083-91. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07493-5
4. Halloran PH. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:2715-29. DOI: 10.1056/NEJMra033540
5. Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(8):573-85. DOI: 10.2165/00003088-200140080-00002
6. Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, Podbielski J, Hussein I, Urbauer DL, *et al.* Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity. *Clin Transplant.* 2000;14(2):97-109. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2000.140201.x
7. Golubovic B, Vucicevic K, Radivojevic D, Kovacevic S, Prostran M, Miljkovic B. Exploring sirolimus pharmacokinetic variability using data available from the routine clinical care of renal transplant patients – population pharmacokinetic approach. *J Med Biochem.* 2019;38:323-33. DOI: 10.2478/jomb-2018-0030
8. Wang M, Duan B, Yuan Y, Su X, Zheng H, Wang F, *et al.* Population pharmacokinetic characteristics of sirolimus in healthy Chinese subjects and renal transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(6):433-41. DOI: 10.5414/CP202499
9. Zimmerman KO, Wu H, Greenberg R, Hill K, Patel UD, Ku L, *et al.* Therapeutic drug monitoring, electronic health records, and pharmacokinetic modeling to evaluate sirolimus drug exposure response relationships in renal transplant patients. *Ther Drug Monit.* 2016;38(5):600-6. DOI: 10.1097/ftd.0000000000000313
10. Jiao Z, Shi XJ, Li ZD, Zhong MK. Population pharmacokinetics of sirolimus in de novo Chinese adult renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(1):47-60. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03392.x
11. Djebli N, Rousseau A, Hoizey G, Rerolle JP, Toupance O, Le Meur Y, *et al.* Sirolimus population pharmacokinetic/pharmacogenetic analysis and bayesian modelling in kidney transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(11):1135-48. DOI: 10.2165/00003088-200645110-00007
12. Dansirikul C, Morris RG, Tett SE, Duffull SB. A Bayesian approach for population pharmacokinetic modelling of sirolimus. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62(4):420-34. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02533.x
13. Ferron GM, Mishina EV, Zimmerman JJ, Jusko WJ. Population pharmacokinetics of sirolimus in kidney transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(6):433-41. DOI: 10.5414/CP202499
14. Moes D, Guchelaar HJ, De Fijter JW. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug Discov Today.* 2015;20(10):1243-9. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.05.006
15. Le Meur Y, Djebli N, Szelag JC, Hoizey G, Toupance O, Rerolle JP, *et al.* CYP3A5\*3 influences sirolimus oral clearance in de novo and stable renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):51-60. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.03.012
16. Anglicheau D, Le Corre D, Lechaton S, Laurent-Puig P, Kreis H, Beaune P, *et al.* Consequences of genetic polymorphisms for sirolimus requirements after renal transplant in patients on primary sirolimus therapy. *Am J Transplant.* 2005;5(3):595-603. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00745.x
17. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res.* 2006;124:491-504.
18. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(6):587-94. DOI: 10.1124/dmd.32.6.587
19. Zahir H, Keogh A, Akhlaghi F. Apparent clearance of sirolimus in heart transplant recipients: impact of primary diagnosis and serum lipids. *Ther Drug Monit.* 2006;28(5):614-22. DOI: 10.1097/01.ftd.0000246765.05248.1a
20. Zimmerman JJ, Harper D, Getsy J, Jusko WJ. Pharmacokinetic interactions between sirolimus and microemulsion cyclosporine when orally administered jointly and 4 hours apart in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(10):1168-76. DOI: 10.1177/0091270003257227
21. Brunet M, Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit.* 2019;41(3):261-307.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
23. Zimmerman JJ, Lasseter KC, Lim HK, Harper D, Dilzer SC, Parker V, *et al.* Pharmacokinetics of sirolimus (rapamycin) in subjects with mild to moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(12):1368-72. DOI: 10.1177/0091270005281350
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de sirolimus (Rapamune®) [Internet]. Madrid. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01171013/FT\\_01171013.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01171013/FT_01171013.html)
25. Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2001;28(2):171-92. DOI: 10.1023/a:1011555016423

26. Wu K, Cohen W, House L, Ramírez J, Zhang W, Ratain MJ, *et al.* Nonlinear Population Pharmacokinetics of sirolimus in Patients With Advanced Cancer. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2012;1(12):e17. DOI: 10.1038/psp.2012.18
27. Cattaneo D, Merlini S, Pellegrino M, Carrara F, Zenoni S, Murgia S, *et al.* Therapeutic drug monitoring of sirolimus: effect of concomitant immunosuppressive therapy and optimization of drug dosing. *Am J Transplant.* 2004;4:1345-51. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00517.x
28. Jusko WJ, Ferron GM, Mis SM, Kahan BD, Zimmerman JJ. Pharmacokinetics of prednisolone during administration of sirolimus in patients with renal transplants. *J Clin Pharmacol.* 1996;36(12):1100-6. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04162.x



## REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

## Population pharmacokinetics models of sirolimus in renal transplant patients: A systematic review

### Modelos farmacocinéticos poblacionales de sirolimus en pacientes trasplantados renales: Revisión sistemática

María Remedios Candela-Boix<sup>1</sup>, Amelia Ramón-López<sup>2</sup>,  
Ricardo Nalda-Molina<sup>2</sup>, Marcos Díaz-González<sup>3</sup>, Silvia Márquez-Megías<sup>4</sup>,  
Patricio Más-Serrano<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Hospital General Universitario, Elda (Alicante), Spain. <sup>2</sup>Department of Engineering, Faculty of Pharmacy, Miguel Hernández University, Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain. <sup>3</sup>Hospital General Universitario of Alicante. Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain. <sup>4</sup>Department of Engineering, Faculty of Pharmacy, Miguel Hernández University, Alicante, Spain.

## Author of correspondence

Amelia Ramón López  
Ctra. Alicante-Valencia, km 87 s/n  
03012 Alicante, Spain.

Email:  
aramon@umh.es

Received 16 June 2021;  
Accepted 1 August 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11771

## How to cite this paper

Candela-Boix MR, Ramón-López A, Nalda-Molina R, Díaz-González M, Márquez-Megías S, Más-Serrano P. Population pharmacokinetics models of sirolimus in renal transplant patients: A systematic review. Farm Hosp. 2021;45(Suppl 1):S77-83

## Abstract

**Objective:** Sirolimus is used in the immunosuppressive therapeutic treatment of kidney transplant patients. The high pharmacokinetic variability of sirolimus makes pharmacokinetic monitoring and dosage individualization of immunosuppressive therapy a key process to achieve better efficacy results. The availability of a population pharmacokinetic model can be used to provide better pharmacokinetic adjustment of plasma concentrations of sirolimus and thus achieve greater clinical benefit.

**Method:** We conducted a systematic review of the literature available in the Medline, Embase, and Scopus databases to identify and subsequently analyze population pharmacokinetic models of orally administered sirolimus in adult patients after kidney transplant. The descriptors used MeSH were kidney transplantation, pharmacokinetics, and sirolimus. The following variables from the selected studies were assessed: study population, immunosuppressive treatment, blood sampling times, covariates analyzed, type of pharmacokinetic model, computer software used, estimated pharmacokinetic parameters, interindividual variability of pharmacokinetic parameters, residual variability and mathematical equations of the pharmacokinetic model.

## Resumen

**Objetivo:** Sirolimus es un fármaco utilizado en los esquemas terapéuticos inmunosupresores en pacientes con trasplante renal. La elevada variabilidad farmacocinética de sirolimus hace que la monitorización farmacocinética y la individualización posológica de la terapia inmunosupresora sea un proceso crucial para conseguir mejores resultados de eficacia. La disponibilidad de un modelo farmacocinético poblacional permite realizar un mejor ajuste farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de sirolimus y así conseguir un mayor beneficio clínico.

**Método:** Se realizó un análisis sistemático de la literatura disponible en las bases de datos Medline, Embase y Scopus para identificar y posteriormente analizar los modelos farmacocinéticos poblacionales de sirolimus administrado por vía oral en pacientes adultos con trasplante renal. Se utilizaron como descriptores MeSH: kidney transplantation, pharmacokinetic and sirolimus. De cada artículo seleccionado se evaluó: la población a estudio, el esquema de tratamiento inmunosupresor, los tiempos de muestreo de las extracciones de sangre, las covariables analizadas, el tipo de modelo farmacocinético, el programa informático utilizado, los parámetros farmacocinéticos estimados, la variabilidad interindividual de

## KEYWORDS

Kidney transplant; Pharmacokinetics; Sirolimus;  
Drug monitoring; Drug dosage calculations;  
Population pharmacokinetics.

## PALABRAS CLAVE

Trasplante renal; Farmacocinética; Sirolimus;  
Monitorización terapéutica; Dosificación de medicamentos;  
Farmacocinética poblacional.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

**Results:** A total of 548 results were obtained, excluding 175 records that were identified in more than one database. Finally, seven articles that met the inclusion criteria were selected. Most of the pharmacokinetic models found fit a two-compartment model. The interindividual variability of sirolimus was explained by covariates such as age, weight, liver function, cyclosporine exposure and dose, sirolimus doses, CYP3A5 genetic polymorphisms, serum creatinine, and concomitant treatment.

**Conclusions:** The two-compartment model was the pharmacokinetic model of choice in most of the selected studies. The interindividual variability of the pharmacokinetic parameters of sirolimus is explained by demographic, clinical, genetic, and biochemical variables. The availability of pharmacokinetic models of sirolimus can assist in optimizing therapy in patients after kidney transplant.

## Introduction

Renal transplant is the treatment of choice for end-stage renal disease<sup>1</sup>. Patients undergoing renal transplant need treatment with immunosuppressive therapy to prevent acute rejection and allograft loss. After transplantation, immunosuppressive treatment should be closely followed-up because these patients are more susceptible to infections, malignant neoplasms, or cardiovascular disease; comorbidities related to the underlying renal disease should be carefully monitored<sup>2</sup>.

In therapeutic schemes, the main immunosuppressive agents used in combination are glucocorticoids, mycophenolate mofetil, cyclosporine, everolimus, tacrolimus, and sirolimus. Standard pharmacological treatment is based on a combination of immunosuppressive drugs with different mechanisms of action<sup>3,4</sup>. This strategy minimizes the morbidity and mortality associated with each type of drug while enhancing overall efficacy. Such schemes may vary according to patient characteristics, transplant centre, or geographic area.

Sirolimus has high pharmacokinetic variability, which leads to marked differences in drug exposure in patients receiving the same dose<sup>5</sup>. In this context, a key and necessary process is the individualization of the dosage of immunosuppressive therapy based on pharmacokinetic monitoring to achieve the best results in terms of maximizing efficacy and safety, avoiding acute rejection, minimizing the adverse effects derived from treatment, and controlling other factors that alter the pharmacokinetic profile of the drugs, such as interactions, lack of adherence to treatment, or genetic polymorphisms.

In fact, there is a close association between exposure to sirolimus and efficacy and the appearance of adverse effects<sup>6</sup>. This relationship between the degree of drug exposure and safety and efficacy requires close monitoring of sirolimus plasma concentrations. It is relevant to know the factors that affect the interindividual pharmacokinetic variability of sirolimus in order to achieve the optimal individualization of drug therapy. Thus, the availability of population pharmacokinetic models of sirolimus can be used to estimate individual pharmacokinetic parameters using Bayesian methodology and make individualized pharmacokinetic adjustments to sirolimus dosing regimens, thereby achieving higher efficacy of therapy, lower rejection rates, and the lowest possible toxicity.

The aim of the present study was to conduct a systematic review of the published scientific literature on the available population pharmacokinetic models of sirolimus in renal transplant patients.

## Methods

We designed a cross-sectional descriptive study and critical analysis of the scientific articles found through a systematic review. Data were obtained from the following databases: Medline (via Pubmed), Embase, and Scopus.

The bibliographic search terms were defined by consulting the *Thesaurus* developed by the U.S. National Library of Medicine. The following descriptors were considered suitable MeSH: kidney transplantation, pharmacokinetics, and sirolimus. The final search equation was designed

to be used in the Medline database via Pubmed using Boolean operators:

**Resultados:** Se obtuvieron un total de 548 resultados, excluyendo 175 registros tras identificarse en más de una base de datos. Finalmente se seleccionaron siete artículos que cumplían los criterios de inclusión. La mayoría de los modelos farmacocinéticos encontrados siguen un modelo bicompartimental. Covariables como edad, peso, función hepática, exposición y dosis de ciclosporina, dosis de sirolimus, polimorfismos genéticos del CYP3A5, creatinina sérica y tratamiento concomitante explican la variabilidad interindividual de sirolimus.

**Conclusiones:** El modelo bicompartimental fue el modelo farmacocinético de elección en la mayoría de los estudios seleccionados. La variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos de sirolimus se explica por variables demográficas, clínicas, genéticas y bioquímicas. La disponibilidad de modelos farmacocinéticos de sirolimus permiten individualizar la terapia en pacientes con trasplante renal.

ned to be used in the Medline database via Pubmed using Boolean operators:

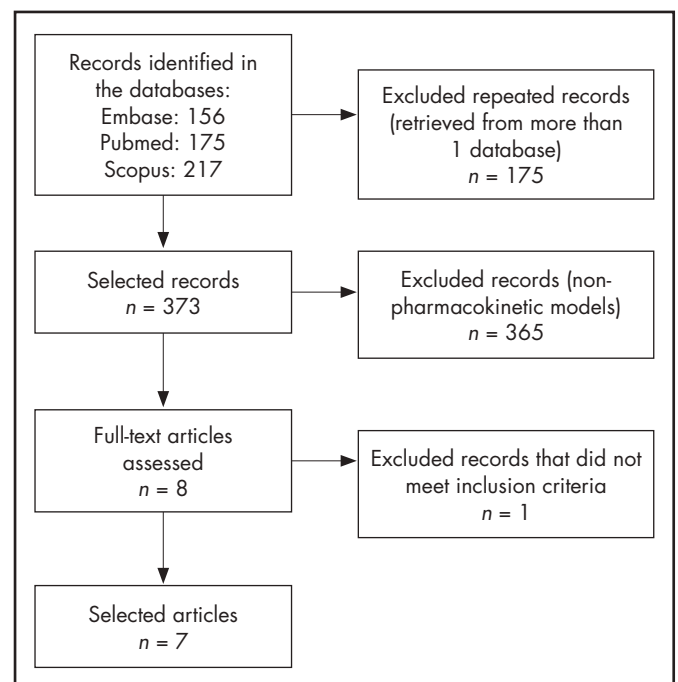
["sirolimus"[MeSH Terms] OR "sirolimus"[Title/Abstract]] AND ("Pharmacokinetics"[MeSH Terms] OR "Pharmacokinetic"[Title/Abstract]) AND ("Kidney Transplantation"[MeSH Terms] OR "Kidney Transplantation"[Title/Abstract]).

This strategy was also designed to be used in the other databases consulted. The search was conducted until May 2021. In addition, we reviewed the scientific articles referenced by the studies selected in the final search to reduce possible publication bias. Any study found by this route was included as a manual search.

Inclusion criteria were as follows: original studies that met the objectives of the search (i.e. population pharmacokinetic models of oral sirolimus in adult renal transplant patients) that were published in peer-reviewed journals and written in English and Spanish. In addition, we included articles that could be retrieved as full text. We excluded studies that included paediatric patients as the study population and those that were not performed in humans. We also excluded communications to congresses to avoid possible duplication.

The following variables from the selected studies were assessed: study population, immunosuppressive treatment schedule, post-transplant time,

Figure 1. Flow chart of the article selection process.



blood sampling times, covariables analyzed, type of pharmacokinetic model, computer software used, estimated pharmacokinetic parameters (relative standard error), interindividual variability of pharmacokinetic parameters, residual variability, and mathematical equations of the pharmacokinetic model.

## Results

The search of the three databases yielded a total of 548 results. A total of 175 records were excluded after being identified in more than one database. Finally, eight were assessed, of which one was excluded because it was a pharmacokinetic model of sirolimus as an intravenous

temsirolimus metabolite (Figure 1). No results were obtained from the manual search.

Table 1 shows the characteristics of the studies reviewed. Of the seven studies that met the inclusion criteria, five were retrospective studies (Wang *et al.*<sup>8</sup>, Golubovic *et al.*<sup>7</sup>, Dansirikul *et al.*<sup>12</sup>, Zimmerman *et al.*<sup>9</sup>, and Jiao *et al.*<sup>10</sup>) and two were prospective. The studies by Jiao *et al.*<sup>10</sup>, Wang *et al.*<sup>8</sup>, and Ferron *et al.*<sup>13</sup> were multicentre studies and the rest were single-centre studies.

Of the prospective studies, Ferron *et al.*<sup>13</sup> conducted a phase I randomized double-blind placebo-controlled trial which assessed the dose-related pharmacokinetics of sirolimus (single dose of sirolimus 3, 5, 10, and 15 mg/m<sup>2</sup>). Djebli *et al.*<sup>11</sup> assessed the pharmacokinetics of sirolimus during

**Table 1.** Characteristics of the articles selected in the systematic review

Author/Year	Population	IS scheme	Samples	Covariates	Model	Software
Golubovic <i>et al.</i> <sup>7</sup> 2019	n = 25	SIR + MM + CO	n = 250 Trough	Age, weight, SCR, HTO, TP, TCh, TG, AST, ALT, AP, MM dose, CO dose, gender, DO, pre-tx dialysis	2C	Nonmem
Wang <i>et al.</i> <sup>8</sup> 2016	n = 22 (Healthy) n = 105 (Renal Tx)	Data obtained from three studies. 1) Bioavailability trial in healthy participants: SIR capsules/oral solution 2) Phase II trial: SIR + CsA + CO vs AZA + CsA + CO 3) Post-marketing study: SIR	n = 623 1) Trough and 0.5, 1, 2, 3, 3, 4, 6, 8, 8, 12, 16, 16, 24, 48, 72, 96, 120, 144 h post-dose 2) Trough in wk 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 after 1st dose 3) Trough in wk 1, 4, 8, 12 after 1st dose	Age, weight, height, BMI, gender, population, doses of CsA, Pc CsA, BUN, SCR, ALT, SBR	2C	Nonmem
Zimmerman <i>et al.</i> <sup>9</sup> 2016	n = 27	SIR Scheme unspecified	n = 83 Trough (Some samples 2-3 h post-dose)	Age, weight, SCR, HTO, gender, race, ≥ 1 drug interacting with SIR	2C	Nonmem
Zhen Jiao <i>et al.</i> <sup>10</sup> 2009	n = 112	SIR + CsA + CO for 3 mo then two groups: CsA reduction (Phase I) or CsA withdrawal (Phase II)	n = 804 - 7-10 d post-1st dose - Trough: mo 1, 3, 6, 6, 9, 12 and if acute rejection is suspected - Weekly Trough during CsA dose reduction	Age, weight, height, SC, BMI, days post-tx, SIR dose, CsA dose, Pc CsA, HDL, LDL, TC, TG, erythrocytes, leukocytes, OHT, Hb, BUN, Cr, CrCl, ALT, AST, gender, DO, co-medication	1C	Nonmem
Djebli <i>et al.</i> <sup>11</sup> 2006	n = 22	SIR + MM + CO	n = 938 - At wk 1, 2, mo 1 and 3: Trough, 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 and 9 h post-dose - At wk 1 and 2: additionally post-12 h and 24 h	Weight, height, age, BMI, sex, SC, HTO, erythrocytes, Hb, leukocytes, AST, ALT, TCh, TG, platelets, TP, Alb, U, SCR, CYP3A5, CYP3A4 and MDR1 genotypes	2C	Nonmem
Dansirikul <i>et al.</i> <sup>12</sup> 2005	n = 25	SIR + MM + CO (n = 15) SIR + CsA + CO (n = 3) SIR + TA + CO (n = 4) SIR + CO (n = 2) SIR + MM (n = 1)	n = 315 Trough	Age, SBR, Alb, HTO, weight, days post-tx, gender	2C	PKBUGS/ WinBUGS
Ferron <i>et al.</i> <sup>13</sup> 1996	n = 36	SIR (3 doses: 3, 5, 10, 15 mg/m <sup>2</sup> ) + CsA (± PRED, AZA)	n = 636 - Day 1: trough and 0.5, 1, 2, 3, 6, 12 h post-dose - Day 2: trough (except some centres on day 3 and 5)	Age, weight, height, SC, SIR dose, Pc, CsA on day 1, and study centre	2C	P-Pharm

1C: one-compartment; 2C: two-compartment; Alb: albumin; ALT: alanine transaminase; AP: alkaline phosphatase; AST: aspartate transaminase; AZA: azathioprine; BMI: body mass index; BUN: blood urea nitrogen; CO: corticosteroids; CrCl: creatinine clearance; CsA: cyclosporine; DO: donor origin; HDL: high density lipoproteins; HTO: hematocrit; IS: immunosuppressant; LDL: low density lipoproteins; MM: mycophenolate; Pc: plasma concentration; PRED: prednisone; SBR: serum bilirubin; SCR: serum creatinine; SIR: sirolimus; TA: tacrolimus; TCh: total cholesterol; TG: triglycerides; TP: total proteins; U: urea.



the first 3 months post-transplant, data were collected prospectively, and analyses was performed retrospectively. Of the retrospective studies, Jiao *et al.*<sup>10</sup> analyzed data from a nonrandomized sequential two-phase study to assess the pharmacokinetics of sirolimus and the influence of cyclosporine (Phase 1: cyclosporine dose reduction; Phase 2: cyclosporine discontinuation elimination) during the first 12 months post-transplant. Wang *et al.*<sup>8</sup> described the pharmacokinetics of sirolimus in healthy adults and renal transplant recipients. Golubovic *et al.*<sup>7</sup>, Dansirikul *et al.*<sup>12</sup>, and Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> developed a pharmacokinetic model of sirolimus using clinical routine data that were obtained retrospectively.

The studies by Jiao *et al.*<sup>10</sup> and Djebli *et al.*<sup>11</sup> included de novo renal transplant recipients at 12 and 3 months post-transplant, respectively. However, the study by Ferron *et al.*<sup>13</sup> included patients with stable transplantation, compromised renal function, and high risk of rejection. The study assessed the pharmacokinetics after single oral administration of sirolimus. The study by Golubovic *et al.*<sup>7</sup> included data on sirolimus (used as a second-line immunosuppressant) obtained over a 1-year period from the initiation of drug treatment. Post-transplant follow-up time was not specified. Similarly, Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> and Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> included very heterogeneous patients, using a median post-transplant time of 278 months (2 days-10.7 years) and 49 months (0-202 months), respectively. Wang *et al.*<sup>8</sup> included healthy volunteers (bioavailability study) and renal transplant patients (Phase II and post-marketing study), without specifying the post-transplant follow-up time.

Table 1 shows that the immunosuppression schedules of the study patients were heterogeneous. The combination of treatments included calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), antimetabolites (azathioprine, mycophenolate), and corticosteroids. The study by Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> did not specify the immunosuppressive regimen used in the patients. The sirolimus dosing schedule and target therapeutic range described in the included studies were as follows: Golubovic *et al.*<sup>7</sup>: 12-20 mg on day 1 plus simultaneous de-escalation of the first-line calcineurin inhibitor, followed by 4-8 mg (from day 2 to 5) and subsequent doses according to trough plasma concentrations (8-20 ng/mL); Djebli *et al.*<sup>11</sup>: 15 mg/d on day 1 and 2 post-transplant followed by 10 mg/d for 7 days, subsequently adjusted according to plasma concentrations (10-15 ng/mL); Jiao *et al.*<sup>10</sup>: 6 mg on day 1, followed by 2 mg/d, subsequently adjusted according to plasma concentrations (6-12 ng/mL); Ferron *et al.*<sup>13</sup>: single doses of 3, 5, 10 and 15 mg/m<sup>2</sup> were assessed in patients on treatment with steady-state doses of cyclosporine.

The dosing schedule was not specified in the studies by Dansirikul *et al.*<sup>12</sup>, Zimmerman *et al.*<sup>9</sup>, and Wang *et al.*<sup>8</sup>. In these studies, the reported doses were as follows: 6 ± 3 mg/d (mean ± standard deviation, range: 2-20 mg/d), 2 mg/d (median, range: 1-6 mg/d), and a dose range of 0.5 to 2 mg/d, respectively. The therapeutic interval established by Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> was 4 to 12 µg/L or 12 to 20 µg/L depending on whether or not the scheme included cyclosporine, respectively. In the study by Wang *et al.*<sup>8</sup> the therapeutic interval was 4-10 µg/L and in the study by Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> it varied according to the post-transplant time (0-4 months post-transplant: 10-15 µg/L; 4-12 months post-transplant: 16-24 µg/L; >12 months post-transplant: 12-20 µg/L).

Table 1 shows the sampling times. In three of the studies<sup>8,11,13</sup> the pharmacokinetic analysis was conducted using full concentration-time curves, whereas in the remaining four studies<sup>7,9,10,12</sup> the pharmacokinetic models were developed based on trough concentrations (pre-dose).

In six of the studies, a two-compartment model best fitted the data; only in the study by Jiao *et al.*<sup>10</sup> was a single-compartment model used. In five of the studies the data were analyzed using NONMEM software (Icon Development Solutions, Ellicott City, USA), Ferron *et al.*<sup>13</sup> used P-Pharm software (SIMED Scientific Software, Cedex, France), and Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> used WinBUGS software (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK).

Table 2 shows the typical values of the pharmacokinetic parameters and their estimation error (relative standard error, RSE), interindividual variability, and residual variability. Table 3 shows the mathematical equations and the covariates that explain the interindividual variability of the pharmacokinetic parameters. Most of the studies included the following covariates: age, weight, gender, height, body surface area (BSA), body mass index (BMI), cholesterol, triglycerides, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and the doses and exposure to concomitant immunosuppressants. Only the study by Djebli *et al.*<sup>11</sup> included CYP3A4, CYP3A5, and MDR1 genetic polymorphisms as covariates. The model developed by Golubovic *et al.*<sup>7</sup> shows that the apparent clearance (Cl/F, where F = bioavailability) of sirolimus is influenced by age and liver function (AST). The final model of Wang *et al.*<sup>8</sup> showed that Cl/F significantly decreased with increasing cyclosporin daily dose and age. In addition, the apparent peripheral volume of distribution (Vp/F) increased nonlinearly with increasing serum creatinine. Zimmerman *et al.*<sup>9</sup> identified age as a covariate of Cl/F. Jiao *et al.*<sup>10</sup> found an association between decreased Cl/F and the use of silymarin and glycyrrhizin (contained in hepatoprotective medicinal plants), the trough concentration of cyclosporine, and the total cholesterol level: however, the

**Table 2.** Population pharmacokinetic parameters estimated in the studies, interindividual variability, and residual variability

Parameters	Golubovic <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Wang <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Zimmerman <i>et al.</i> <sup>9</sup>	Jiao <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Djebli <i>et al.</i> <sup>11</sup>	Dansirikul <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Ferron <i>et al.</i> <sup>13</sup>
<b>Mean parameters (RSE)</b>							
Q/F (L/h)	5.07 (48.9)	32.9 (4.5)	27.8 (39)	NR	38.7 (14.99)	20.4 (NR)	25.2 (NR)
Cl/F (L/h)	12.2 (20.8)	8.81 (6.4)	7.4 (9)	10.1 (3)	14.1 (7.09)	12.94 (NR)	8.91 (NR)
Vc/F (L)	118 (2.15)	676 (38)	128 (29)	3,670 (9.3)	218 (7.06)	117 (NR)	112.9 (NR)
Vp/F (L)	609 (6.35)	1,380 (10.6)	278 (29)	NR	292 (10.03)	583 (NR)	452 (NR)
Ka (h <sup>-1</sup> )	2.19 (0.0022)	0.24 (7.1)	2.18	NR	5.25 (4.76)	2.195 (NR)	2.18 (NR)
t <sub>0</sub> (h)	NR	NR	0.24	NR	NR	NR	0.24 (NR)
<b>IIV (CV, %)</b>							
Q/F	32.09	75.3	NR	NR	78.1	10.1	31.9
Cl/F	23.39	13.6	22.7	23.8	49.3	43.6	38.2
Vc/F	55.30	302.1	NR	56.7	52.7	55.2	31.8
Vp/F	25.63	15.2	NR	NR	20.2	25.6	26.4
Ka	38.08	NR	NR	NR	42.7	38.1	41.3
t <sub>0</sub> (h)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	40.1
<b>Residual variability</b>							
Proportional (CV, %)	49.9%	65.2%	33.8%	29.9%	242%	61.4%	NR
Additive	1.93 (ng/mL)	NR	NR	NR	3.08 (ng/mL)	NR	NR

Cl/F: apparent clearance; IIV: interindividual variability (coefficient of variation [CV] %); Ka: absorption constant; NR: not reported; Q/F: intercompartmental apparent clearance; RSE: relative standard error; t<sub>0</sub>: latency time; Vc/F: central volume of distribution; Vp/F: peripheral volume of distribution.

**Table 3.** Mathematical equations of the models

Reference	Equation
Golubovic <i>et al.</i> <sup>7</sup>	$Cl/F = 12.2 \times 0.63^{AST} \times (1 - \text{age}/44 \times 0.388)$ (where $AST = 0$ if $AST \leq 37$ IU/L, or $AST = 1$ if $AST > 37$ IU/L)
Wang <i>et al.</i> <sup>8</sup>	$Cl/F = 8.81 \times [1 - 0.219 \times (\text{Dose CsA} / 300)] \times [1 - 0.0171 \times (\text{age} - 40)]$ $Vc/F = 676 \times (\text{SCR} / 592.3)^{1.4}$
Zimmerman <i>et al.</i> <sup>9</sup>	$CL = 7.4 \times (\text{age} / 59)^{-1.02}$
Jiao <i>et al.</i> <sup>10</sup>	$Cl/F = [10.1 - 0.662 (\text{TCh} - 5.66) - 0.00417 \times (C_{\text{troughCsA}} - 104)] \times 0.65^{SLM} \times 0.661^{GLC} \times (\text{Daily dose SIR} / 2)^{0.479}$ $Vc/F = 3670 - 7.27 \times (C_{\text{troughCsA}} - 104)$
Djebli <i>et al.</i> <sup>11</sup>	$Cl/F = 14.1 + 14.2 \times \text{CYP3A5}$
Dansirikul <i>et al.</i> <sup>12</sup>	$\ln(Cl) = 2.827 - 0.2987(\text{age} / 44)$
Ferron <i>et al.</i> <sup>13</sup>	$Cl = -1.55 + 0.352 \times \text{Weight}$ $V = 141.8 + 4.09 \times \text{Weight}$

AST: aspartate transaminase; CsA: cyclosporine;  $C_{\text{troughCsA}}$ : CsA trough concentrations; total cholesterol; DDS: daily dose sirolimus; GLC: glycyrrhizin; SCR: serum creatinine; SIR: sirolimus; SLM: silymarin.

sirolimus dose increased Cl/F in a non-linear manner. The model of Djebli *et al.*<sup>11</sup> showed an association between CYP3A5\*1/\*3 polymorphism and an increase in Cl/F. Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> included age as a covariate inversely proportional to Cl/F. Finally, the study by Ferron *et al.*<sup>13</sup> found a correlation between  $V_p/F$  and intercompartmental clearance (Q/F) and BSA and weight.

## Discussion

Sirolimus is a widely used drug in the prophylaxis of solid organ rejection. It has high inter- and intra-patient pharmacokinetic variability, thus requiring periodic pharmacokinetic monitoring to adjust the dosing regimen. In the present review, the search strategy identified seven pharmacokinetic models in the literature. The cutoff for the review was May 31, 2021.

In most of the selected studies, a two-compartment model with linear elimination was the pharmacokinetic model that best fitted the data on plasma concentrations of sirolimus as a function of time. It should be noted that only in the studies by Wang *et al.*<sup>8</sup>, Djebli *et al.*<sup>11</sup>, and Ferron *et al.*<sup>13</sup> were full concentration-time curves (i.e., multiple concentrations extracted at different times after one dose per patient) available for the development of the pharmacokinetic model.

In the studies reviewed, the Cl/F values ranged from 7.4 to 14.1 L/h with no relationship in the results obtained between the models developed as a function of the amount of sampling time available in each study (full curves vs troughs alone), the sample size, or the time post-transplant (immediate transplant vs stable patients).

The sirolimus distribution volumes obtained in the seven studies were high, indicating a significant distribution of sirolimus in tissues. The values determined by the authors of the studies differed markedly from each other. Jiao *et al.*<sup>10</sup> obtained a  $V_d/F$  of 3,670 L with an interindividual variability of 56.7%, which was much higher than that found in the other studies (range: 117-676 L). This result may be due to the use of samples taken at trough time points, which are not ideal samples for estimating distribution parameters. However, trough concentrations alone were also the only ones available in the studies by Golubovic *et al.*<sup>7</sup> and Dansirikul *et al.*<sup>12</sup>. In these studies, the values of some pharmacokinetic parameters from the study by Ferron *et al.*<sup>13</sup> as "a priori" values using the "PRIOR" function were used in order to determine all the pharmacokinetic parameters of a two-compartment model. This approach would explain the lower  $V_c/F$  than that found in the study by Jiao *et al.*<sup>10</sup>. On the other hand, the values of the absorption constant (Ka) show that sirolimus has rapid absorption. Some studies<sup>7,9,10</sup> fixed the value of this constant based on the value obtained in other studies due to the lack of samples-times in the absorption phase.

In the selected studies, different covariables were identified that explain some of the interindividual variability of the pharmacokinetic parameters of sirolimus. For example, most of the studies showed the clinical relevance of the variable age. Age is a factor usually assessed in pharmacokinetic studies because it affects the physiological and pathophysiological characteristics of the population, which leads to changes in drug pharmacokinetics. Age was assessed as a covariate in all the studies, but only 4 of them<sup>7,9,12</sup> found an inverse relationship between age and Cl/F. This result may be because the age distribution of the population included in the other studies was very homogeneous and therefore this association was not observed.

According to Djebli *et al.*<sup>11</sup>, the CYP3A5 genetic polymorphism significantly influences the Cl/F of sirolimus because it is a substrate of this enzyme<sup>14</sup>. Thus, homozygous patients with the CYP3A5\*3\*3 polymorphism have a lower Cl/F than patients with the CYP3A5\*1\*1 and CYP3A5\*1\*3 polymorphisms, with Cl/F being twice as high in the latter (14.1 L/h vs 28.3 L/h). However, given the limited sample size of this study, other studies with a larger sample size would be needed to support its results. Previous authors<sup>15,16</sup> have also assessed the influence of CYP3A5 and CYP3A4 isoenzyme polymorphism on sirolimus pharmacokinetics. Both studies found a relationship between the two polymorphisms, although neither of these studies aimed to develop a pharmacokinetic model.

Weight has an influence on distribution parameters because of the lipophilic nature of sirolimus, which has a high partition coefficient and is partly distributed in fatty tissues. Ferron *et al.*<sup>13</sup> found a correlation between body weight and BSA and apparent intercompartmental clearance (Q/F) and  $V_p/F$ .

In the model developed by Jiao *et al.*<sup>10</sup>, the sirolimus dose increased the Cl/F of sirolimus in a non-linear manner, which, according to the authors, is explained by the low bioavailability of the drug. Nevertheless, it is inadvisable to model Cl/F as a function of dose when the data used are obtained from a targeted monitoring therapy, since the correlation between sirolimus dose and Cl/F occurs because the doses are adjusted to obtain concentrations within a target range. Moreover, in the same model, the decrease in the Cl/F of sirolimus in patients with elevated total cholesterol levels could be explained by the reduction of the free fraction of sirolimus available to be metabolized.

On the other hand, Jiao *et al.*<sup>10</sup> also found that the administration of silymarin and glycyrrhizin as concomitant treatment reduced the Cl/F of sirolimus by 34%. This effect could be explained by the inhibition of CYP3A4 and P-glycoprotein shown by both substances *in vitro*<sup>17,18</sup>.

The interaction between cyclosporine and sirolimus has been studied in 2 of the pharmacokinetic models, but with little clinical impact, given that Jiao *et al.*<sup>10</sup> observed a 4.5% decrease in the Cl/F of sirolimus for

every 100 ng/mL increase in the plasma concentration of cyclosporine, and Wang *et al.*<sup>8</sup> observed a 7.3% decrease in the CL/F of sirolimus for every 100 mg increase in the daily dose of cyclosporine. This association is in line with the results of the study by Zahir *et al.*<sup>19</sup>, in which the clearance of sirolimus decreased by 20.8% per 100 mg increase in cyclosporine dose. Previous authors<sup>20</sup> have observed an interaction between cyclosporine and sirolimus at the level of absorption in healthy volunteers, with the area under the curve of sirolimus increasing by 230%. However, it should be taken into account that current guidelines<sup>21,22</sup> recommend immunosuppression schemes that include triple therapy with (1) calcineurin inhibitors (tacrolimus being the drug of choice), (2) mycophenolate or mTOR inhibitor, and (3) corticosteroids. Currently, cyclosporine is little used in renal transplant programs. However, most of the population pharmacokinetic models included in the current review were based on schemes in which cyclosporine was included as an anticalcineurinic; only the model developed by Dansirikul *et al.*<sup>12</sup> included four patients who were administered sirolimus and tacrolimus in combination.

The inclusion of liver function, expressed as AST > 37 IU/L in the pharmacokinetic model, reached statistical significance only in the study by Golubovic *et al.*<sup>7</sup>, in which the CL/F of sirolimus was reduced by 37% in patients with compromised liver function. This result is in line with previous studies, which have found reductions of 31.8% and 36.0% in patients with mild and moderate hepatic impairment, respectively<sup>23</sup>. In fact, a 50% reduction in the maintenance dose of sirolimus is recommended in patients with severe hepatic impairment<sup>24</sup>.

Sirolimus is widely distributed in blood components, mainly in erythrocytes, but is sparsely distributed in plasma (< 5%). The determining factors for sirolimus to bind to red blood cells are liposolubility, the degree of ionization, molecular size, and capacity for hydrogen bonding<sup>5,25</sup>. However, in

the studies reviewed, no correlation was observed between clearance and hematocrit despite its inclusion as a covariate in most of them. This result is in contrast to that observed in cancer patients treated with sirolimus<sup>26</sup>, in which an inverse relationship was found between hematocrit and sirolimus clearance.

No study assessed concomitant treatment with corticosteroids as a covariate. Although the induction and inhibition interactions of corticosteroids with the metabolism and transport pathways common to immunosuppressants are known, there is little evidence of the clinical impact of the interactions<sup>27,28</sup>; for this reason, it would have been interesting to include this covariate.

In conclusion, according to the available literature, the two-compartment model was the pharmacokinetic model of choice in most of the selected studies. The interindividual variability of the pharmacokinetic parameters of sirolimus is explained by variables such as age, weight, liver function, cyclosporine exposure and dose, sirolimus dose, CYP3A5 genetic polymorphisms, serum creatinine, and concomitant treatment. These results provide relevant information to optimize immunosuppressive therapy with sirolimus in renal transplant patients. However, these population pharmacokinetic models need to be validated to assess their suitability and predictive capacity before they are applied in the case of individualized dosage adjustment in specific patient populations.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Bibliography

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331:65. DOI: 10.1056/NEJM199408113310606
2. Zand MS. Immunosuppression and Immune Monitoring After Renal Transplantation. *Seminars in Dialysis*. 2005;18(6):511-9. DOI:10.1111/j.1525-139X.2005.00098.x
3. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet*. 1999;353:1083-91. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07493-5
4. Halloran PH. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:2715-29. DOI: 10.1056/NEJMra033540
5. Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(8):573-85. DOI: 10.2165/00003088-200140080-00002
6. Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, Podbielski J, Hussein I, Urbauer DL, *et al.* Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity. *Clin Transplant*. 2000;14(2):97-109. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2000.140201.x
7. Golubovic B, Vucicevic K, Radivojevic D, Kovacevic S, Prostran M, Miljkovic B. Exploring sirolimus pharmacokinetic variability using data available from the routine clinical care of renal transplant patients – population pharmacokinetic approach. *J Med Biochem*. 2019;38:323-33. DOI: 10.2478/jomb-2018-0030
8. Wang M, Duan B, Yuan Y, Su X, Zheng H, Wang F, *et al.* Population pharmacokinetic characteristics of sirolimus in healthy Chinese subjects and renal transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;54(6):433-41. DOI: 10.5414/CP202499
9. Zimmerman KO, Wu H, Greenberg R, Hill K, Patel UD, Ku L, *et al.* Therapeutic drug monitoring, electronic health records, and pharmacokinetic modeling to evaluate sirolimus drug exposure response relationships in renal transplant patients. *Ther Drug Monit*. 2016;38(5):600-6. DOI: 10.1097/ftd.0000000000000313
10. Jiao Z, Shi XJ, Li ZD, Zhong MK. Population pharmacokinetics of sirolimus in de novo Chinese adult renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(1):47-60. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03392.x
11. Djebli N, Rousseau A, Hoizey G, Rerolle JP, Toupance O, Le Meur Y, *et al.* Sirolimus population pharmacokinetic/pharmacogenetic analysis and bayesian modelling in kidney transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(11):1135-48. DOI: 10.2165/00003088-200645110-00007
12. Dansirikul C, Morris RG, Tett SE, Duffull SB. A Bayesian approach for population pharmacokinetic modelling of sirolimus. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(4):420-34. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02533.x
13. Ferron GM, Mishina EV, Zimmerman JJ, Jusko WJ. Population pharmacokinetics of sirolimus in kidney transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;54(6):433-41. DOI: 10.5414/CP202499
14. Moes D, Guchelaar HJ, De Fijter JW. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug Discov Today*. 2015;20(10):1243-9. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.05.006
15. Le Meur Y, Djebli N, Szelag JC, Hoizey G, Toupance O, Rerolle JP, *et al.* CYP3A5\*3 influences sirolimus oral clearance in de novo and stable renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(1):51-60. DOI: 10.1016/j.cpt.2006.03.012
16. Anglicheau D, Le Corre D, Lechaton S, Laurent-Puig P, Kreis H, Beaune P, *et al.* Consequences of genetic polymorphisms for sirolimus requirements after renal transplant in patients on primary sirolimus therapy. *Am J Transplant*. 2005;5(3):595-603. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00745.x
17. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res*. 2006;124:491-504.
18. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(6):587-94. DOI: 10.1124/dmd.32.6.587
19. Zahir H, Keogh A, Akhlaghi F. Apparent clearance of sirolimus in heart transplant recipients: impact of primary diagnosis and serum lipids. *Ther Drug Monit*. 2006;28(5):614-22. DOI: 10.1097/01.ftd.0000246765.05248.1a
20. Zimmerman JJ, Harper D, Getsy J, Jusko WJ. Pharmacokinetic interactions between sirolimus and microemulsion cyclosporine when orally administered jointly and 4 hours apart in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(10):1168-76. DOI: 10.1177/0091270003257227
21. Brunet M, Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019;41(3):261-307.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
23. Zimmerman JJ, Lasseter KC, Lim HK, Harper D, Dilzer SC, Parker V, *et al.* Pharmacokinetics of sirolimus (rapamycin) in subjects with mild to moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(12):1368-72. DOI: 10.1177/0091270005281350
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de sirolimus (Rapamune®) [Internet]. Madrid. Available at: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01171013/FT\\_01171013.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01171013/FT_01171013.html)
25. Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2001;28(2):171-92. DOI: 10.1023/a:1011555016423

26. Wu K, Cohen W, House L, Ramírez J, Zhang W, Ratain MJ, *et al.* Nonlinear Population Pharmacokinetics of sirolimus in Patients With Advanced Cancer. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2012;1(12):e17. DOI: 10.1038/psp.2012.18
27. Cattaneo D, Merlini S, Pellegrino M, Carrara F, Zenoni S, Murgia S, *et al.* Therapeutic drug monitoring of sirolimus: effect of concomitant immunosuppressive therapy and optimization of drug dosing. *Am J Transplant.* 2004;4:1345-51. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00517.x
28. Jusko WJ, Ferron GM, Mis SM, Kahan BD, Zimmerman JJ. Pharmacokinetics of prednisolone during administration of sirolimus in patients with renal transplants. *J Clin Pharmacol.* 1996;36(12):1100-6. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04162.x



## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

# Farmacocinética y farmacogenética en la optimización de los tratamientos en psiquiatría: Revisión sistemática

## Using pharmacokinetics and pharmacogenetics to optimize psychiatric treatments: A systematic review

Azucena Aldaz<sup>1,5</sup>, María Dolores Bellés<sup>2,5</sup>, Raquel Del Río<sup>3</sup>, Javier Milara<sup>3,5</sup>, Amaya Rojo<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>Clinica Universidad de Navarra, Pamplona (Navarra). España. <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Castellón, Castellón. España. <sup>3</sup>Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. España. <sup>4</sup>Centro Hospitalario Benito Menni Elizondo, Elizondo (Navarra). España. <sup>5</sup>Grupo de trabajo PKGEN de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España. <sup>6</sup>Grupo de trabajo Neuropsiquiatría.

## Autor para correspondencia

Azucena Aldaz  
Ada. Pío XII, 36  
31008 Pamplona (Navarra). España.

Correo electrónico:  
aaldaz@unav.es

Recibido el 10 de julio de 2021;  
aceptado el 16 de julio de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11794

### Cómo citar este trabajo

Aldaz A, Bellés MD, Del Río R, Milara J, Rojo A. Farmacocinética y farmacogenética en la optimización de los tratamientos en psiquiatría: Revisión sistemática. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S84-93

## Resumen

**Objetivo:** Dentro de la neuropsiquiatría es habitual el empleo de fármacos con amplia variabilidad farmacocinética interindividual y metabolizados por enzimas altamente polimórficas como CYP2D6 y CYP2C19. La farmacocinética y la farmacogenética se vislumbran como herramientas de ayuda para conseguir un ajuste personalizado en el tratamiento con psicofármacos. El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia existente sobre la aplicación de farmacocinética y farmacogenética en la selección de dosis de los medicamentos empleados en neuropsicofarmacología.

**Método:** Se realizó una búsqueda en PubMed y Embase para localizar estudios prospectivos, publicados entre enero de 2000 y abril de 2021, que utilizaran la determinación de niveles plasmáticos de psicofármacos o genotipado para mejorar la respuesta o minimizar efectos adversos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos. Se emplearon términos MeSH y texto libre. Cada artículo fue revisado por dos revisores independientes para asegurar que cumplían los criterios de inclusión. Se estableció un método cuantitativo para valorar la calidad de los artículos incluidos.

**Resultados:** Se incluyeron 27 artículos, 16 utilizaban farmacocinética y 11 farmacogenética. El 50% de los estudios de farmacocinética cumplieron los cinco criterios de calidad predefinidos. Ocho de los 16 trabajos analizaron antidepresivos y los estudios restantes antipsicóticos. Dos de estos 8, no encontraron asociación con eficacia o seguridad. Nin-

## Abstract

**Objective:** Neuropsychiatrists often resort to drugs with broad inter-individual pharmacokinetic variability metabolized by highly polymorphic enzymes such as CYP2D6 and CYP2C19. Pharmacokinetics and pharmacogenetics offer considerable promise as techniques capable to allow individualized adjustments in treatments with psychoactive drugs. The purpose of this study was to review the existing evidence for the application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to the dosing of drugs used in neuropsychiatry.

**Method:** A literature search was conducted in PubMed and Embase to find prospective studies published between January 2000 and April 2021 that used determination of psychotropic drug plasma levels or genotyping to improve response to treatment or minimize adverse events in adult patients with psychiatric conditions. MeSH terms and free search terms were used. Each article was reviewed by two independent reviewers to ensure that they met the inclusion criteria. A quantitative method was established to assess the quality of the articles selected.

**Results:** A total of 27 articles met the inclusion criteria of which 16 used pharmacokinetic and 11 pharmacogenetic techniques. Fifty percent of pharmacokinetic studies met the five predefined quality criteria. Eight of the 16 papers were on antidepressants; the remainder were on antipsychotics. Two of the latter did not find an association with efficacy or safety.

## PALABRAS CLAVE

Farmacocinética; Farmacogenética; Antidepresivos; Antipsicóticos; Revisión sistemática; Medicina personalizada.

## KEYWORDS

Pharmacokinetics; Pharmacogenomics; Antidepressants; Antipsychotics; Review systematic; Personalized medicine.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

guno de los estudios de farmacogenética cumplía los cinco criterios de calidad. Sólo 1 de los 2 estudios de antipsicóticos encuentra reducción de efectos adversos con dosis guiadas por genética en pacientes con antipsicóticos sustratos del CYP2D6. Seis de los 9 estudios con antidepressivos encuentran mayor eficacia al dosificar utilizando farmacogenética.

**Conclusiones:** La evidencia disponible sobre farmacocinética y farmacogenética en individualización del tratamiento con psicofármacos es escasa. Gran parte de los estudios analizan asociaciones entre genotipos y respuesta o toxicidad, proporcionando pocos datos sobre la eficacia en la individualización del tratamiento. Los resultados obtenidos apuntan a la existencia de diferencias significativas en parámetros farmacocinéticos entre pacientes respondedores y no respondedores, especialmente en el tratamiento de la depresión. Disponer de información farmacogenética puede ser de utilidad al inicio del tratamiento, por lo que combinar ambas técnicas podría ayudar a optimizar la farmacoterapia, pero hacen falta ensayos clínicos para establecer claramente su beneficio.

## Introducción

Todas las áreas de la farmacoterapia son igualmente importantes, pero el manejo de alguna de ellas es algo más complejo al implicar a fármacos con una amplia variabilidad farmacocinética interindividual y en ocasiones sujetos a rutas metabólicas controladas por enzimas altamente polimórficas como CYP2D6 o CYP2C19. Una de estas áreas de mayor complejidad es la de neuropsiquiatría. El hecho de que además conlleve una amplia variabilidad farmacodinámica ha complicado la comprensión del manejo individualizado de los fármacos que se utilizan en las patologías que se engloban en dicha área.

No es infrecuente que se confundan términos como medicina de precisión y ajuste personalizado. Por un lado, la medicina de precisión, definida en los estándares de los institutos nacionales de la Salud (INS) como "Aquellos que usa la información sobre genes, proteínas y otras características de la patología de una persona a fin de determinar el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad", permite la selección de medicamentos de una forma que *a priori* conduce a una mayor probabilidad de respuesta terapéutica. Por otra parte, la medicina personalizada busca además que el medicamento correcto se emplee a la dosis correcta en un paciente determinado. Estos dos conceptos se confunden con demasiada frecuencia.

Desde las décadas de los 60-70, la monitorización farmacocinética inició su incorporación a la práctica asistencial, aunque de forma muy limitada. Fármacos como digoxina, teofilina y algunos antibióticos han sido objeto de monitorización, pero sólo de forma rutinaria en algunos hospitales, omitiéndose su aplicación en la gran mayoría de los centros. Recientemente, con la incorporación de la inmunofarmacoterapia a campos como aparato digestivo, dermatología, oncología o reumatología, parece haberse producido un incremento en el empleo de la farmacocinética clínica, aunque en la mayoría de los casos se confunde monitorización con cuantificación y aplicación de un algoritmo general de uso.

Sin embargo, a pesar de que desde 2004 el grupo Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmacologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP), constituido por químicos, bioquímicos, farmacéuticos y psiquiatras, publicó su primer consenso realizando recomendaciones para la monitorización farmacocinética en psicofarmacología basadas en la evidencia científica existente, la aplicación de dichas recomendaciones ha sido muy escasa<sup>1</sup>. En algunos centros se monitoriza clozapina quizá por considerarse un fármaco de especial cuidado, pero pocos hospitales han extendido la monitorización a todos los antipsicóticos, antidepressivos, hipnóticos y estabilizadores del ánimo.

Por otra parte, se han desarrollado diferentes plataformas que informan a los psiquiatras sobre el genotipo de distintas isoformas enzimáticas (implicadas en el metabolismo, transporte y farmacodinamia) y se presentan como herramientas de la medicina de precisión, aunque luego en su información incluyen recomendaciones de dosificación, y es ahí donde la ambigüedad genera confusión, puesto que no son herramientas útiles por sí solas para establecer la dosis correcta. Por poner un ejemplo, un genotipo heterocigoto muestra una amplia variabilidad fenotípica en la que el coeficiente de variación del aclaramiento puede ser tan amplio como un 65% y no es posible que una misma dosis funcione bien en todos los pacientes<sup>2</sup>. Estas

None of the pharmacogenetic studies met the five quality criteria. Only one of the two studies on antipsychotics found fewer adverse events with genetics-guided dosing in patients on CYP2D6 substrate antipsychotics. Six of the nine studies on antidepressants found that pharmacogenetics-based dosing improved efficacy.

**Conclusions:** The evidence available on pharmacokinetics and pharmacodynamics-based personalization of treatment with psychoactive drugs is scarce. Many existing studies analyze associations between genotypes and response or toxicity but provide few data on the efficacy of treatment individualization. The results obtained suggest the existence of significant differences in pharmacokinetic parameters between responding and non-responding patients, particularly in the treatment of depression. Given that the availability of pharmacogenetic information may be useful at the beginning of treatment, combining both techniques could help optimize pharmacotherapy. However, clinical trials are needed to establish their benefits with greater accuracy.

plataformas permiten seleccionar las dosis iniciales, con un margen de error, como es lógico, pero en ningún caso realizar la individualización posológica. Generalmente basan las recomendaciones posológicas en las guías del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)<sup>3,5</sup>. Además de los factores genéticos existen otros determinantes que condicionan las concentraciones séricas o plasmáticas de los medicamentos, como la antropometría, las condiciones de comorbilidad, la edad, etc. Su posible beneficio en términos de evitar toxicidad es comprensible, como muestran diferentes estudios sobre reducción de dosis en pobres metabolizadores para limitar los efectos adversos. Cuando se manejan estas plataformas, debe considerarse la fenocversión, la cual se define como la falta de relación entre un genotipo dado y su expresión funcional (fenotipo) como consecuencia de una interacción con un fármaco, alimento o producto natural. El trabajo de Preskorn *et al.*<sup>6</sup> sobre la venlafaxina discute ampliamente este tema. Por ello, debe revisarse cuidadosamente la medicación global del paciente para evitar dichos fenómenos de fenocversión que pudieran alterar las recomendaciones posológicas, por ejemplo, la inclusión de bupropión en un paciente en tratamiento con venlafaxina<sup>7</sup>.

El debate que se ha establecido sobre el papel de la farmacocinética y la farmacogenética en el manejo de los fármacos de estrecho índice terapéutico nos ha llevado a formular la pregunta clave de esta revisión sistemática: ¿Qué evidencia existe, en resultados clínicos, sobre la aplicación de la farmacocinética o farmacogenética para la selección de dosis de los medicamentos empleados en neuropsicofarmacología?

## Métodos

### Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica en las bases de datos electrónicas PubMed y Embase, con la intención de localizar todos los artículos publicados entre enero del año 2000 y abril de 2021 que utilizaran técnicas de farmacogenética y monitorización farmacocinética con el objetivo de mejorar los resultados en salud de pacientes con trastornos psiquiátricos tratados con antidepressivos, antipsicóticos y estabilizadores del ánimo. Para su elaboración se han seguido las directrices PRISMA diseñadas para mejorar la calidad de las revisiones sistemáticas<sup>8</sup>.

Para la identificación de los artículos se realizó una búsqueda bibliográfica en mayo de 2021 en PubMed y Embase. La estrategia de búsqueda se describe detalladamente en el Anexo 1 de este artículo.

Tras esta búsqueda inicial se localizaron otros artículos por referencias cruzadas que fueron incluidos tras comprobar que cumplían criterios de inclusión.

### Criterios de inclusión y exclusión de estudios

Se han incluido los estudios realizados en adultos mayores de 19 años, diagnosticados de algún trastorno psiquiátrico en tratamiento con psicofármacos, que emplearan la determinación de niveles plasmáticos del fármaco y/o el genotipado de determinados polimorfismos para mejorar la respuesta o minimizar los efectos adversos. Se excluyeron los trabajos que

**Tabla 1.** Criterios de inclusión y exclusión de artículos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios prospectivos observacionales y ensayos clínicos publicados entre enero de 2000 y abril de 2021.</li> <li>Realizados en adultos &gt; 19 años con diagnóstico de trastorno psiquiátrico (excepto trastornos del espectro autista) según criterios DSM o CIE.</li> <li>Incluyen antidepresivos, antipsicóticos y antiepilépticos utilizados como estabilizadores del ánimo.</li> <li>Utilizan la determinación de niveles plasmáticos del fármaco y/o el genotipado de determinados polimorfismos para mejorar la respuesta y/o minimizar los efectos adversos.</li> <li>Técnicas de genotipado y de monitorización farmacocinéticas correctamente realizadas.</li> <li>Utilizan escalas clínicas para evaluar los resultados de eficacia o toxicidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios retrospectivos, transversales, revisiones y comunicaciones a congresos.</li> <li>Estudios que incluyen menos de 10 pacientes.</li> <li>Estudios realizados en voluntarios sanos.</li> <li>Utilizan la monitorización de niveles plasmáticos sólo como método para valorar la adherencia.</li> <li>Estudios que demuestran asociaciones entre genes o niveles plasmáticos y determinadas características del paciente, pero no lo relacionan con respuesta y/o toxicidad.</li> </ul>

CIE: Clasificación Internacional de las Enfermedades; DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.

únicamente analizaban la asociación entre un determinado polimorfismo o varios y la respuesta o aparición de un efecto adverso, sin proporcionar datos sobre la eficacia de la intervención.

Los criterios de inclusión y exclusión detallados se describen en la tabla 1.

## Proceso de recogida de datos

Con ayuda de la aplicación informática Mendeley, tras la eliminación de los trabajos duplicados, se hizo una primera revisión por título y *abstract* de todos los artículos encontrados, clasificándolos como válidos o no válidos en función de los criterios de inclusión establecidos. La revisión se realizó por dos revisores independientes. Las discrepancias entre ellos se resolvieron por consenso entre todos los revisores. Los artículos que fueron incluidos tras esta primera revisión se leyeron exhaustivamente comprobando que cumplieran correctamente los criterios de inclusión descritos previamente.

De cada estudio incluido se recogieron datos relevantes para valorar la calidad del trabajo y el análisis posterior (patología, edad, psicofármaco, tipo de estudio, tamaño de la muestra, escalas clínicas utilizadas, metodología, tiempo de seguimiento y tratamientos concomitantes).

## Calidad de los estudios seleccionados

Se definieron una serie de criterios (Tabla 2) que permitieran valorar objetivamente la calidad de cada uno de los estudios incluidos y que se explican más adelante.

## Criterios de calidad

### 1. Selección de pacientes.

La muestra de pacientes debe ser representativa del estudio planteado y homogénea. Debe estar explicitada la patología psiquiátrica y la escala diagnóstica empleada.

### 2. Número de pacientes.

Se incluyen al menos 10 pacientes en cada grupo de intervención, tal y como sugieren Kloosterboer *et al.*<sup>9</sup>.

### 3. Escalas de eficacia y/o seguridad.

Se definen las escalas de eficacia empleadas y el criterio de paciente respondedor. Al inicio del estudio se debe establecer la situación clínica basal de cada paciente, según la escala empleada. Las escalas de eficacia y seguridad deben estar validadas y se deben referir los tiempos de evaluación.

### 4. Metodología:

#### 4.1. Estudio farmacocinético.

La técnica analítica empleada debe ser específica y sensible, preferiblemente debe emplearse cromatografía líquida de alta resolución o espectrometría de masas acoplada a la cromatografía líquida. El método analítico ha de estar validado para demostrar su fiabilidad y reproducibilidad. El estudio debe indicar el tipo de matriz biológica empleada: suero, plasma o sangre completa. El tiempo de muestreo ha de garantizar que se haya alcanzado el estado de equilibrio estacionario y que la concentración plasmática represente al menos la concentración tras 10-12 horas post-administración.

#### 4.2. Estudio farmacogenético.

La técnica analítica debe estar bien descrita y contrastada en publicaciones previas. Se emplean preferentemente técnicas basadas en la extracción de ADN en sangre periférica con análisis de integridad, pureza (absorbancias 260 nm/280 nm) y cuantificación adecuadas. Se debe cumplir el principio de Hardy-Weinberg para las poblaciones estudiadas. En el caso del estudio de variantes genéticas en distintos citocromos P450, para que se cumpla la relación genotipo/fenotipo deben analizarse las variantes genéticas descritas en la nomenclatura oficial del *Pharmacogene Variation Consortium*<sup>3,10</sup>.

**Tabla 2.** Definición de los criterios de calidad de los estudios seleccionados

Código	Criterio de calidad	Requisitos
1	Selección de pacientes	Caracterización homogénea
2	Número de pacientes	≥ 10 en cada grupo de intervención
3	Escalas de eficacia y/o seguridad	Definidas y validadas
4	Metodología:	
	4.1. Estudio farmacocinético	Método analítico validado, matriz biológica, $C_{ss}$ , $C_{\geq 10-12 \text{ h postadministración}}$
	4.2. Estudio farmacogenético	Método genotipado validado, matriz biológica
5	Tratamiento concomitante	Indicar medicamentos permitidos durante la evaluación

$C_{ss}$ : concentración plasmática en estado estacionario;  $C_{\geq 10-12 \text{ h postadministración}}$ : concentración plasmática tras al menos 10-12 horas postadministración.

##### 5. Tratamiento concomitante.

El estudio debe señalar el tipo de fármacos permitidos como comedición, sobre todo fármacos inductores e inhibidores enzimáticos que pueden modificar el comportamiento cinético del fármaco a evaluar o contribuir a su fenotipo.

Una vez seleccionados los trabajos en base a los criterios de inclusión, exclusión y calidad, se valoró su repercusión en resultados en salud. Esta se basó en la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre respondedores o no, o bien entre presencia de toxicidad o no.

## Resultados

Tras el cribado por criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 41 trabajos que resultaron equilibrados en el reparto entre farmacocinética y farmacogenética.

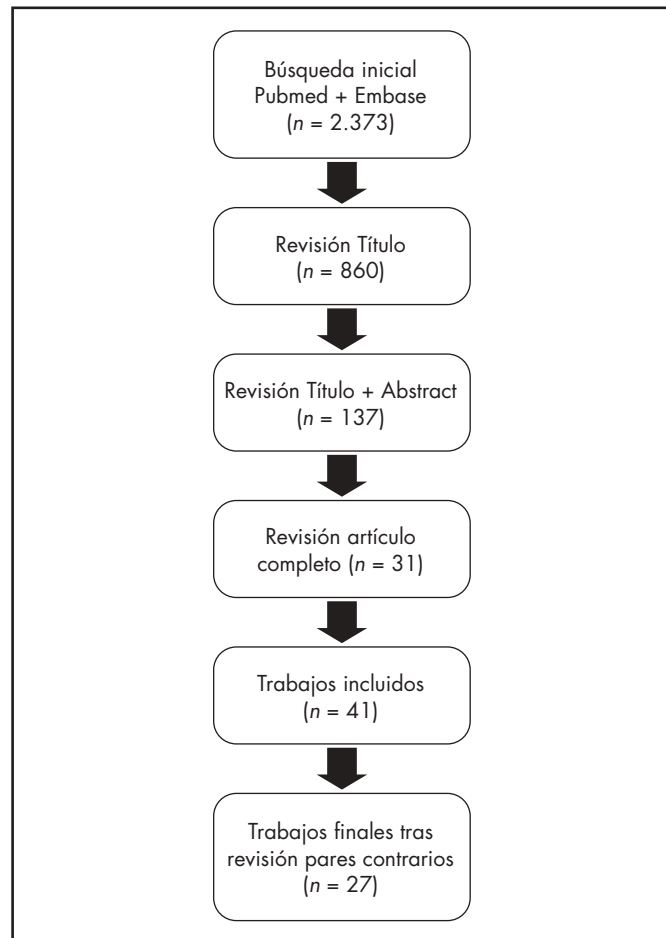
Hasta ese momento se había aplicado la revisión por pares y al ser cuatro revisores la sistemática era de dos a dos.

## Selección de artículos

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo que recoge la sistemática de revisión y selección de los trabajos.

De los 899 trabajos seleccionados, tras la lectura del título se eliminaron 39 por ser duplicados. Tras la revisión por título y *abstract* se seleccionaron 137 artículos, que fueron revisados exhaustivamente en una revisión por pares entre los cuatro revisores. La mayoría fueron descartados por tratarse de estudios de asociación y no proporcionar información sobre la eficacia de estas técnicas en la individualización de la posología. A los 31 artículos seleccionados tras la revisión en PubMed y Embase, se

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la sistemática de revisión y selección de los trabajos.



añadieron 10 trabajos más, todos ellos de farmacogenética, recogidos del análisis bibliográfico de algunas revisiones estudiadas. Finalmente, se incluyeron 11 artículos de farmacogenética y 16 de farmacocinética.

## Calidad de los artículos seleccionados

De los estudios de farmacocinética, cabe señalar que el 50% cumplieron los cinco criterios de calidad predefinidos. Cuatro estudios (25%) se realizaron en un pequeño número de pacientes y no se disponía de al menos 10 pacientes en el grupo de respondedores o no respondedores. En dos estudios (12,5%) no se detalló el tiempo de toma de muestras ni el tipo de matriz biológica utilizada para el estudio farmacocinético. La descripción del tratamiento concomitante permitido durante el estudio no se indicó en el 12,5% de los artículos analizados.

La búsqueda sistemática de estudios de farmacogenética identificó finalmente 11 trabajos que cumplieran los cinco criterios de inclusión. La totalidad de los estudios excluidos analizaban la correlación entre diferentes genotipos con la respuesta o toxicidad al tratamiento con antidepresivos o antipsicóticos, pero no existía ninguna decisión terapéutica relacionada con el genotipo ni se evaluaba el resultado de esta decisión terapéutica basada en el genotipo con la eficacia o toxicidad asociada al tratamiento. De los 11 estudios farmacogenéticos seleccionados, el 75% presentaban déficits de calidad en el genotipado (punto 4.2 de los criterios de calidad), bien porque no se incluían todas las variantes genéticas que definen un fenotipo de acuerdo con los consensos internacionales<sup>3,10</sup>, porque se omitía el cumplimiento del principio de Hardy-Weinberg para las poblaciones estudiadas o porque no se daban datos de calidad de la muestra estudiada. En ninguno de los estudios se especificaba qué terapia concomitante o asociación de fármacos se daba a cada paciente, no pudiendo descartar fenómenos de fenotipo (criterio 5 de calidad). En cuatro estudios no se daban detalles de la escala de seguridad empleada (criterio 3 de calidad) y en dos estudios no se define la escala diagnóstica empleada (criterio 1 de calidad).

Las características, resultados y calidad de los estudios de farmacocinética seleccionados se recogen en las tablas 3a y 3b. Dentro de los artículos de antipsicóticos (tabla 3a), dos de ellos<sup>11,12</sup> no obtuvieron ninguna asociación entre eficacia o seguridad y concentraciones plasmáticas. Además, cabe resaltar el trabajo de Riedel *et al.*<sup>13</sup> por presentar resultados paradójicos; los pacientes no respondedores al tratamiento con risperidona tuvieron concentraciones plasmáticas más elevadas que los pacientes respondedores, a pesar de recibir dosis orales similares. Los autores sugieren que los pacientes no respondedores a intervención farmacológica pueden presentar alteración del metabolismo en fase II, por lo que la escalada de dosis en estos casos no representaría una buena opción terapéutica, y es aquí donde la monitorización farmacocinética puede ser de utilidad. El artículo de Dettling *et al.*<sup>14</sup> también observa un mayor aclaramiento plasmático en pacientes respondedores a tratamiento con clozapina, aunque solo se obtienen diferencias estadísticamente significativas si se aplican test paramétricos. El artículo de Fellows *et al.*<sup>15</sup> define una concentración mínima eficaz para olanzapina de 23-25 ng/ml, con una baja especificidad y sensibilidad, ya que la desviación hacia la izquierda de la línea de identidad de la curva ROC era muy pequeña. Kondo *et al.*<sup>16</sup> definen una relación curvilínea entre concentraciones plasmáticas de nemonaprida y mejoría en la escala *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Por su parte, Lin *et al.*<sup>17</sup> observan mayor exposición a dehidroaripiprazol en pacientes respondedores y Volonteri *et al.*<sup>18</sup> identifican el cociente metabólico de risperidona con factor predictivo de respuesta terapéutica, además de relacionar efectos extrapiramidales con las concentraciones plasmáticas de risperidona + 9OH-risperidona.

Para los fármacos antidepresivos (Tabla 3b), los ocho artículos analizados<sup>19,26</sup> demuestran relación entre concentraciones plasmáticas y respuesta terapéutica. Además, en el estudio de Grasmäder *et al.*<sup>20</sup> identifican una relación inversa entre duración del sueño y concentraciones plasmáticas de mirtazapina.

Las características, resultados y calidad de los estudios de farmacogenética seleccionados se recogen en la tabla 4. Dentro de los dos ensayos clínicos con antipsicóticos definidos en dicha tabla<sup>27,28</sup>, en términos globales no se encontraron diferencias en la eficacia o toxicidad del tratamiento antipsicótico cuando la dosis fue guiada por genotipo CYP1A2/ CYP2C19/ CYP2D6/CYP3A5, en comparación con la dosificación según práctica



**Tabla 3a.** Relación de los artículos de farmacocinética seleccionados para antipsicóticos en esquizofrenia

Ref.	Fármaco	Diseño Seguimiento	Eficacia	Seguridad	Resultados	Calidad
[14]	Clozapina	OPn (n = 34) 10 semanas	BPRS		C/D = $0,6 \pm 0,3$ ng/ml por mg (R) vs $1,0 \pm 0,6$ ng/ml (nR); t-test $p = 0,05$ , MWU test $p = 0,09$	1, 2, 3, 4, 5
[15]	Olanzapina	OPn (n = 53) 6 semanas	PANSS	AIMS, SAS, BAS	Cut-off 23-25 ng/ml. AUC curva ROC 55%	1, 2, 3, 4
[16]	Nemonaprida	OP. DF (n = 31) 3 semanas	BPRS		% mejoría BPRS = $46,9 + 73,9Cp - 44,2Cp^2$ $r^2 = 0,427$ , $p < 0,001$	1, 3, 4, 5
[11]	Risperidona	OP. DF (n = 30) 42 días	PANSS	ESRS, UKU	n.s.	1, 3, 4, 5
[17]	Aripiprazol	OPn (n = 45) 6 semanas	PANSS	AIMS, SAS, BAS	AUC curva ROC (A + DHA) = $0,68$ ng/ml ( $0,52-0,84$ ), $p = 0,047$ DHA $101,6 \pm 58$ ng/ml (R) vs $66,0 \pm 48,4$ ng/ml (nR), $p = 0,023$ C/D DHA $6,7 \pm 2,5$ ng/ml por mg/día (R) vs $4,9 \pm 1,8$ ng/ml por mg/día (nR), $p = 0,014$	1, 2, 3, 5
[12]	Flufenazina	OP (n = 31) 52 semanas	BPRS, SANS	SAS, BAS	n.s.	1, 2, 3, 5
[13]	Risperidona	OPn (n = 82) 6 semanas	PANSS, CGI	SAS, BAS	Cp = $49,9 \pm 30,7$ ng/ml (nR) vs Cp = $38,2 \pm 17$ ng/ml (R), $p = 0,045$	1, 2, 3, 4, 5
[18]	Risperidona Depot	OPn (n = 30) 6 meses	BPRS, PANSS, CGI	SAS	9OH-R/RISP: $3,41 \pm 1,87$ (R) vs $1,6 \pm 0,98$ (nR), OR = $9,88$ , $p = 0,00$ , (BPRS y PANSS) Cp (9OH-R + RISP) asociado SAS, $r = 0,6$ , $p = 0,00$	1, 2, 3, 4, 5

9OH-R: 9-hidroxi-risperidona; A: aripiprazol; AIMS: Escala de Movimientos Anormales Involuntarios; AUC: área bajo la curva; BAS: Escala Acatisia de Barnes; BPRS: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica; C/D: relación entre concentración plasmática y dosis/día; CGI: impresión clínica global; Cp: concentración plasmática valle; DF: dosis fijas; DHA: dehidro-aripiprazol; ESRS: Escala de Efectos Extrapiramidales; MWU: test Wilcoxon Mann Whitney; nR: paciente no respondedor; n.s.: sin datos significativos; OPn: estudio observacional prospectivo naturalístico; OR: odds ratio; PANSS: Escala Síndromes Positivos y Negativos; R: paciente respondedor; RISP: risperidona; SANS: Escala de Síntomas Negativos; SAS: Escala Simpson-Agnus; UKU: Escala Udvalg for Kliniske Undersøgelser.

**Tabla 3b.** Relación de artículos de farmacocinética seleccionados para antidepresivos

Ref.	Enfermedad Fármaco	Diseño Seguimiento	Eficacia	Seguridad	Resultados	Calidad
[19]	DM Venlafaxina	OPn (n = 22) 6 semanas	MADRS, CGI	ESRS	Relación Cp (Venlafaxina + O-desmetilvenlafaxina)-MADRS, $r^2 = 0,402$ , $p = 0,0268$ . Respondedores: Cp = 123-387 $\mu$ g/l	1, 3, 4, 5
[20]	DM Mirtazapina	OPn (n = 45) 70 días	HDRS	UKU	Cut-off: 30 ng/ml, OR = 1,054, $p = 0,031$ Relación duración sueño-Cp, OR = 0,925, $p = 0,034$	1, 2, 3, 4
[21]	DM Fluvoxamina	OPn (n = 12) 28 días	HDRS		Cut-off: 28,2 ng/ml, $p = 0,042$ Umbral de concentración superior para pacientes nR	1, 3, 4, 5
[22]	TOC Clomipramina	OP (n = 22) 12 semanas	CGI, HDRS HRS-A, YBOCS		Asociación entre CGI y C/D (CMI + DCMI), $p = 0,03$ y con Cp DCMI bajos, $p = 0,04$	1, 2, 3, 4, 5
[23]	DM Sertralina	OPn (n = 23) 1 año	BPRS, HRS		% mejoría HRS-D = $72,03 + 0,8Cp - 0,01Cp^2$ , $r = 0,65$ , $p = 0,04$ Cp = 25-50 ng/ml para tratamiento mantenimiento	1, 2, 3, 4, 5
[24]	DM, TB Lamotrigina	OPn (n = 37) 8 semanas	MADRS		Cut-off 12,7 $\mu$ mol/l ( $3,27$ $\mu$ g/ml) Cp > 12,7 $\mu$ mol/l 69,2% (R) vs Cp < 12,7 $\mu$ mol/L 28,6% (R), $p < 0,05$	1, 2, 3, 4, 5
[25]	DM Fluvoxamina	OPn (n = 51) 12 semanas	HDRS		Cut-off 61,4 ng/ml, $p < 0,01$ , para pacientes con HDRS-17 > 20 inicial.	1, 2, 3, 4, 5
[26]	DM Duloxetine	OPn (n = 45) 12 semanas	HARS, CGI		Relación cuadrática curvilínea entre HRS-A y Cp, $r^2 = 0,27$ , $p = 0,02$ Intervalo terapéutico = 40-100 ng/ml	1, 2, 3, 4, 5

BPRS: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica; CGI: impresión clínica global; C/D: relación entre concentración plasmática y dosis/día; CMI: clomipramina; Cp: concentración plasmática valle; DCMI: N-desmetilclomipramina; DM: depresión mayor; ESRS: Escala de Efectos Extrapiramidales; HARS: Escala Hamilton para Ansiedad; HDRS: Escala Hamilton para Depresión; HRS: Escala Hamilton; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery Asberg; nR: paciente no respondedor; OR: odds ratio; OPn: estudio observacional prospectivo naturalístico; R: paciente respondedor; TB: trastorno bipolar; TOC: trastorno obsesivo compulsivo; UKU: Escala Udvalg for Kliniske Undersøgelser; YBOCS: Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown.

**Tabla 4.** Descripción de estudios clínicos prospectivos con decisión clínica basada en análisis farmacogenéticos en esquizofrenia y depresión mayor

Ref.	Enfermedad	Fármacos	I/C	Diseño Evaluación	Eficacia	Seguridad	Genes	Método analítico	Resultados	Recomendación de dosis/recomendación indicación de fármaco	Criterios calidad
[27]	Esquizofrenia	APs	123/167	EC-dc 12 s	PANSS	UKU-SERS	CYP1A2 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A5	MassARRAY platform, TaqMan PCR	n.s. en PANSS; $p < 0,05$ en UKU-SERS subgrupos	% modificación de dosis según protocolo propio	1, 3
[28]	Esquizofrenia	APs	311/217	EC-dc 1 año	Persistencia o fallo al tratamiento	UKU	CYP2D6 CYP2C19	Real time PCR (TaqMan)	n.s.	Dosificación basada en guías CYP (CPIC)	1, 3
[29]	Depresión mayor	AD	352/333	EC-dc 12 s	HDRS-17	ND	YP1A2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5 SLC6A4 COMT HTR2A, MTHFR	NeuroIDgenetix® test	$p < 0,01$ en grupo guiado por genotipo vs grupo control	NeuroIDgenetix® test, clasifica la indicación y dosificación de tratamientos según genotipo	1
[35]	Depresión mayor, trastorno bipolar	AD sustrato GP-P	38/30	EC 28 días	HDRS	AMDP	ABCB1	PCR a tiempo real	n.s.	Dosis máxima de antidepressivo en pacientes con genotipo ABCB1	2, 3, 4
[31]	Depresión mayor	AD	22/22	OPc 8 s	QIDS-C16 HDRS-17	EAs reportados por el paciente	CYP2D6 CYP2C19 CYP1A2 SLC6A4 HTR2A	Luminex xTAG system y enzimas de restricción	$p < 0,01$ en el grupo guiado por genotipo vs tratamiento estándar	Recomendación de dosis y selección de fármaco guiado por genotipo	1, 3
[30]	Depresión mayor	AD	114/113	OPc 8 s	HDRS-17 QIDS-C16 PHQ-9	ND	CYP2D6 CYP2C19 CYP1A2 SLC6A4 HTR2A	Luminex xTAG system y enzimas de restricción	$p < 0,01$ en el grupo guiado por genotipo vs tratamiento estándar	Tratamiento guiado por farmacogenética basado en test GeneSight	1
[32]	Depresión, ansiedad, TDAH, psicosis	AD y APs	178/59	EC 3:1 3 meses	NPQ SDC	Entrevista sobre efectos adversos	13 genes	IDgenetix neuropsychiatric test panel	Reducción de efectos adversos al mes 3; $p < 0,05$ vs control	Selección de medicación/ selección de dosis según genotipo IDgenetix reports® (guías CPIC + literatura)	2, 3, 4
[33]	Depresión mayor	AD	155/161	EC-dc 12 s	HDRS-17 CGI-S SDI	FIBSER	CYP2D6	PCR a tiempo real QuantStudio™ 12 K Flex Real-Time PCR System	$p < 0,05$ en dosis guiada por genotipo reduciendo HDRS y mejorando FIBSER	Recomendación de dosificación según Neuropharmagen pharmacogenetic report® basado en guías clínicas y artículos de referencia	1, 3
[34]	Depresión mayor	AD	74/74	EC-dc 12 s	HDRS	ND	CYP2D6, CYP2C19 (CNSDose® panel genético)	Sequenom® Matrix	$p < 0,01$ en dosis guiada por genotipo reduciendo HDRS vs grupo no guiado	Recomendación de dosificación según informe de dosificación farmacogenética (CNSDose®)	1

**Tabla 4 (cont.).** Descripción de estudios clínicos prospectivos con decisión clínica basada en análisis farmacogenéticos en esquizofrenia y depresión mayor

Ref.	Enfermedad	Fármacos	I/C	Diseño Evaluación	Eficacia	Seguridad	Genes	Método analítico	Resultados	Recomendación de dosis/recomendación indicación de fármaco	Criterios calidad
[36]	Depresión mayor	AD	26/25	EC-dc 10 s	HDRS-17, PHQ-9, QIDS-SR, QIDS-CR	ND	CYP2D6 CYP2C19 CYP1A2 SLC6A4 HTR2A	Luminex xTAG system y enzimas de restricción	n.s.	Recomendación de dosificación según pharmacogenomic -informed GeneSight	1
[41]	Depresión mayor, TDAH	AD (SSRI, SNRI, Mix, folato)	468 total, MTHFR: 195WT/ 272 Riesgo; SLC6A4 125 WT/334 Riesgo	EC abierto 3 meses	CGII, CGIS	UKU, QUIDS-SR, Q-LES-Q-SF	SLC6A4 MTHFR	Genecept Assay	n.s.	Selección de medicación según genotipo <i>Genecept Report</i> <sup>®</sup>	1, 3

Se considera grupo de intervención aquel en el que se modifica el tratamiento en función del genotipo. El grupo control es aquel en el que se dosifica y se trata al paciente según práctica clínica habitual.

AMDP: Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie; AD: antidepresivos; APs: antipsicóticos; CGI: impresión clínica global; CGIS: puntuación de la gravedad al inicio del estudio; CGH: puntuación de gravedad para mejorar a los 3 meses; EAs: efectos adversos; EC: ensayo clínico aleatorizado; EC-dc: ensayo clínico aleatorizado doble ciego; FIBSER: Escala de Calificación de Frecuencia, Intensidad y Carga de Efectos Secundarios; GPP: glicoproteína P; HDRS: Escala de Calificación de Depresión de Hamilton; I/C: n.º sujetos grupo intervención/control; NPQ: Cuestionario Neuropsiquiátrico Basal; OPc: estudio observacional prospectivo de cohortes; PANSS: Escala de Síndrome Positivo y Negativo para la Esquizofrenia; PHQ9: Cuestionario para Depresión; QIDS-SR: Inventario Rápido de Síntomas Depresivos; Q-LES-Q-SF: Cuestionario de Calidad de Vida, Disfrute y Satisfacción, formulario corto; s: semanas; SAPS: Evaluación de Síntomas Positivos; SDC: Prueba de Codificación de Símbolos; SDI: satisfacción con el cuestionario de medicamentos; SNRIs: inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina; SSRIs: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; UKU-SERS: Udvalg for Kliniske Undersøgelser, escala de efectos adversos.

clínica habitual, tanto en el inicio del tratamiento como al comienzo de un cambio de tratamiento. Únicamente el estudio de Arranz *et al.*<sup>27</sup> encuentra una tendencia a la reducción de efectos adversos en el brazo con dosis guiada por farmacogenética. Esta tendencia a la asociación la encontraron en el subgrupo de pacientes con antipsicóticos sustrato de CYP2D6 (risperidona y aripiprazol) portadores del genotipo metabolizador ultrarrápido o lento.

En el caso de los antidepresivos, existe mayor variabilidad. Los ensayos clínicos que comparan el tratamiento antidepresivo guiado con información farmacogenética versus tratamiento según práctica clínica habitual, encuentran mayor eficacia en el brazo guiado con farmacogenética en seis estudios<sup>29,34</sup>, mientras que en otros dos no se encuentra mejora alguna ni en eficacia ni en reducción de efectos adversos<sup>35,36</sup>.

## Discusión

Este trabajo de revisión sistemática pretende responder a una cuestión aparentemente sencilla; ¿Qué beneficios clínicos aporta la farmacocinética y farmacogenética en la individualización posológica en el tratamiento con psicofármacos? A pesar de lo que cabría esperar, el número de estudios con resultados clínicos es escaso, y por tanto las conclusiones que debemos sacar deben tomarse con prudencia. En la última década hemos asistido a una proliferación ingente de estudios genéticos cuyo objetivo principal ha sido correlacionar variantes genéticas con la exposición a fármacos psicoactivos. En este sentido, en el año 2004 se publica en *Molecular Psychiatry*<sup>37</sup> una revisión exhaustiva de las relaciones genotipo-fenotipo que existen entre los diferentes antidepresivos y antipsicóticos, así como las propuestas de modificación de dosis que puedan compensar las diferencias en las concentraciones plasmáticas. En esta línea se enmarca la reciente revisión y metaanálisis publicado en *JAMA Psychiatry* en 2021<sup>38</sup>, en la que se encuentra una fuerte asociación entre la exposición de diferentes psicofármacos y diferentes genotipos en CYP2C19 y CYP2D6. Todos estos trabajos han dado lugar a diversas guías clínicas como las CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium), DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group), CPNDS (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety) o RNPgX (French National Network [Réseau]

of Pharmacogenetics)<sup>39</sup>, además de información en las fichas técnicas de medicamentos como el aripiprazol. Estas guías clínicas realizan recomendaciones tanto de indicación como de modificación de dosis basadas en el genotipo de CYP2C19 y CYP2D6. Sin embargo, la información seleccionada para realizar dichas recomendaciones procede de estudios de correlación entre genotipo y exposición a fármaco. Es decir, la evidencia en resultados clínicos para realizar estas recomendaciones es muy escasa. La información descrita en estas guías hace referencia a "riesgos potenciales", sugiriendo que el estado de metabolización de estos fármacos está sujeto a la acción de otros genes como CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A4, entre otros, factores ambientales o epigenéticos, dieta, comorbilidades o medicación concomitante<sup>40</sup>.

La realización de esta revisión sistemática obedece a la necesidad de analizar qué evidencia clínica existe en la mejora de la eficacia y toxicidad del tratamiento con psicofármacos cuando se utiliza la farmacocinética y farmacogenética en la individualización del tratamiento. Los ensayos clínicos que emplean la farmacogenética como herramienta de individualización del tratamiento con antipsicóticos no muestran diferencias significativas en cuanto a la mejora de la eficacia del tratamiento o la reducción de reacciones adversas<sup>27,28</sup>, aunque ciertos perfiles de pacientes con genotipo CYP2D6 metabolizador rápido o lento, en tratamiento con fármacos metabolizados principalmente por esta vía, puedan beneficiarse de una reducción de dosis al inicio del tratamiento<sup>27</sup>.

En el caso de los ensayos clínicos con antidepresivos los datos son más confusos. Debe destacarse que los nueve ensayos clínicos que usan la farmacogenética para la selección de medicación e individualización de dosis emplean diseños diferentes. Ninguno de los ensayos se centra en un antidepresivo concreto, sino que la selección de antidepresivo viene dada por un test y algoritmo de selección diferente en cada ensayo para cada paciente, lo que hace difícil la extrapolación a un fármaco concreto. En este sentido, se utilizan distintas plataformas de genotipado y de algoritmos de decisión de dosis o indicación terapéutica, como el *Genecept Report*<sup>®41</sup>, *GeneSight*<sup>®36</sup>, *CNSDose*<sup>®34</sup>, *Neuropharmagen pharmacogenetic report*<sup>®33</sup> y *Neuro IDgenetix reports*<sup>®32</sup>, además de las guías CPIC antes mencionadas. Estas plataformas están autorizadas y comercializadas para dar apoyo en la decisión médica del tratamiento con psicofármacos, tanto

en la indicación como en la dosificación, estableciendo alertas de uso de diferentes psicofármacos en función del genotipo. Ahora bien, existe una gran variabilidad entre dichas plataformas, tanto en el número de genes analizados como en las recomendaciones terapéuticas, lo cual hace difícil comparar los diferentes ensayos clínicos analizados en esta revisión. Actualmente existen alrededor de 40 plataformas farmacogenéticas diseñadas para informar y dar recomendaciones de uso de psicofármacos, lo que da idea de la gran variabilidad. Los resultados de esta revisión sólo han encontrado ensayos clínicos con cinco de estas plataformas, obteniéndose resultados negativos con *Genecept Report*<sup>41</sup> y *GeneSight*<sup>36</sup>. Otras plataformas públicas como *Seqequence2Script*<sup>42</sup> (*sequence2script.com*) intentan ir más allá de la simple información del genotipado, incluyendo en sus algoritmos de decisión de dosificación e indicación otros aspectos como la fenocversión por la medicación concomitante utilizada.

Sin embargo, la posible utilidad de las recomendaciones farmacogenéticas en la individualización posológica de fármacos psicoactivos se da cuando se realiza antes del inicio de un tratamiento, ya que en el caso de que el tratamiento ya esté establecido, la información farmacogenética deja de tener utilidad clínica. La información farmacogenética ofrece por tanto una foto fija, puntual, con información limitada para el seguimiento y adaptación de dosis según la situación clínica cambiante del paciente. Es decir, la evolución de las concentraciones plasmáticas de un psicofármaco durante el tratamiento de un paciente no obedece al genotipo, sino más bien al entorno y situación clínica del paciente. Dicho de otro modo, el genotipo no cambia, pero las concentraciones plasmáticas sí pueden hacerlo.

En cuanto a los trabajos centrados en la utilidad de la farmacocinética clínica (Tabla 3a y 3b), se seleccionaron un total de 16, tras comprobar que cumplían todos los criterios de inclusión. De ellos, la mitad ( $n = 8$ ) recogieron resultados de antipsicóticos en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y la otra mitad de antidepresivos utilizados generalmente en pacientes con depresión mayor, aunque uno de los trabajos<sup>22</sup> analizó sujetos con trastorno obsesivo compulsivo y otro<sup>24</sup> evaluó el efecto de lamotrigina como estabilizador del ánimo en pacientes con trastorno bipolar.

Muchos de los trabajos excluidos únicamente eran descriptivos y un número importante de ellos, además, eran mixtos, es decir, describían las concentraciones y cocientes metabólicos de un medicamento determinado en función de los polimorfismos de una isoforma enzimática, generalmente la de mayor implicación en su metabolismo. Pero luego eso no se traducía en el empleo de distintas dosis en dichos subgrupos genéticos ni por tanto en el efecto clínico resultante.

A diferencia del diseño metodológico mayoritario de los estudios de farmacogenética (ensayos clínicos aleatorizados), todos los de farmacocinética fueron estudios observacionales prospectivos, generalmente natu-

ralísticos. Otro aspecto diferencial entre ambos tipos de trabajos fue el tamaño muestral. Los estudios farmacocinéticos incluyeron menor número de pacientes, aunque suficientes para obtener conclusiones. Ello indica, de alguna manera, la falta de apoyo económico a los estudios de farmacocinética que en general parten de la práctica asistencial. Esta disciplina se introdujo en los hospitales en los años 60, pero ha presentado gran dificultad para su implantación. Habitualmente su introducción ha ido de la mano del control de toxicidad más que del incremento en la eficacia (por ejemplo, digoxina) y se ha desestimado por los supuestos incrementos en los costes asistenciales.

En el caso del área de neuropsiquiatría, aunque la evidencia científica ha apoyado su empleo con mayor fuerza que en el caso de aminoglucósidos, por citar un ejemplo, son pocos los centros en los que se aplica de forma rutinaria, y menos aún los que extienden su práctica más allá de clozapina y antidepresivos tricíclicos. Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática apuntan a la existencia de diferencias significativas en parámetros farmacocinéticos de exposición (concentraciones, índices concentración-dosis) entre pacientes respondedores y no respondedores, especialmente en el tratamiento de la depresión. La optimización de la farmacoterapia, que es una necesidad de primer orden en esta población, podría alcanzarse con la aplicación de esta herramienta. No hay duda de que hacen falta ensayos clínicos aleatorizados para establecer claramente su beneficio, pero lamentablemente los estudios farmacocinéticos llevados a cabo en este campo por la industria farmacéutica, que es la que con mayor facilidad puede soportar el coste de un ensayo clínico, se circunscriben a los descriptivos necesarios para el registro de sus productos. Esto no es distinto a lo que se ha producido en otros campos. Así, la monitorización terapéutica de antibióticos, antifúngicos o de citostáticos se ha basado en hallazgos realizados por investigadores aislados, grupos o sociedades científicas, y no en información aportada en sus fichas técnicas.

En cualquier caso, lo lógico sería asociar estrategias de optimización tras el estudio de las potenciales interacciones entre los medicamentos con el objetivo de evitar errores en la interpretación genética. Se debería iniciar el tratamiento basado en las diferentes variantes genéticas con asociación probada en neuropsiquiatría y aplicar las técnicas de farmacocinética para optimizar la posología y examinar la potencial existencia de interacciones no descritas.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de interés

Sin conflictos de intereses.

## Anexo 1

### Estrategias de búsqueda

#### Embase

```
(((((pharmacokinetic:ti,ab OR pharmacogenomic:ti,ab OR "pharmacogenomic variants":ti,ab OR pharmacogenetic:ti,ab OR 'pharmacokinetics'/exp OR 'pharmacogenetics'/exp OR 'pharmacogenomic variants'/exp) AND ("drug dosage":ti,ab OR dose-response:ti,ab OR 'dose response relationship, drug'/exp)) AND (antidepressant:ti,ab OR antipsychotic:ti,ab OR "antidepressive agents":ti,ab OR "psychotropic drugs":ti,ab OR "antipsychotic agents":ti,ab OR 'psychotropic drugs'/exp OR 'antidepressive agents'/exp OR 'antidepressive agents/pharmacokinetics'/exp OR 'antipsychotic agents'/exp OR 'antipsychotic agents/pharmacokinetics'/exp)) AND ("clinical outcome":ti,ab OR "treatment outcome":ti,ab OR "therapeutic uses":ti,ab OR 'therapeutic uses'/exp OR 'therapeutic uses/pharmacokinetics'/exp OR 'treatment outcome'/exp)) AND (adult:ti,ab OR "Young adult":ti,ab OR "middle aged":ti,ab OR aged:ti,ab OR elderly:ti,ab OR 'adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR 'young adult'/exp)) AND ("randomized controlled trial[Text Word]" OR "longitudinal study[Text Word]" OR "clinical trial[Text Word]" OR 'randomized controlled trials as topic'/exp OR 'controlled clinical trials as topic'/exp OR 'cohort studies'/exp OR (controlled AND 'clinical trials as topic'/exp) OR 'longitudinal studies'/exp OR 'clinical trials as topic'/exp
```

Los artículos localizados mediante esta estrategia fueron 501.

#### PubMed

Se realizaron 6 (#1 a #6) búsquedas terminológicas independientes que se describen a continuación empleando tanto términos MeSH como text words. Los términos incluidos (MESH) fueron: "pharmacokinetics, pharmacogenetics, pharmacogenomic variants, dose-response relationship, drug, psychotropic drugs, antidepressive agents, antidepressive agents/pharmacokinetics, antipsychotic agents, antipsychotic agents/pharmacokinetics, the-

rapeutic uses, therapeutic uses/pharmacokinetics, treatment outcome, adult, aged, middle aged, young adult, randomized controlled trials as topic, controlled clinical trials as topic, cohort studies, longitudinal studies, clinical trials as topic", y los términos en texto libre (TEXT WORDS) los siguientes: "pharmacokinetic, pharmacogenomic, pharmacogenomic variants, pharmacogenetic, drug dosage, dose-response, antidepressant, antipsychotic, antidepressive agents, psychotropic drugs, antipsychotic agents, clinical outcome, treatment outcome, therapeutic uses, adult, young adult, middle aged, aged, elderly, randomized controlled trial, controlled clinical trial, cohort study, prospective study, longitudinal study, clinical trial". Se buscaron los términos en Title/Abstract (título y resumen) para asegurar la inclusión de todos los artículos relacionados con el tema.

#1: (((((((pharmacokinetic[Text Word]) OR (pharmacogenomic[Text Word])) OR (pharmacogenomic variants[Text Word])) OR (pharmacogenetic[Text Word])) OR (pharmacokinetics[MeSH Terms]) OR (pharmacogenomics[MeSH Terms]) OR (pharmacogenomic variants[MeSH Terms])) OR (drug dosage[Text Word]) OR (dose-response[Text Word])) OR (dose response relationship, drug[MeSH Terms])) OR (antidepressant[Text Word]) OR (antipsychotic[Text Word])) OR (antidepressive agent[Text Word])) OR (psychotropic drugs[Text Word]) OR (antipsychotic agents[Text Word])) OR (antidepressive agents[MeSH Terms]) OR (antipsychotic agents[MeSH Terms]) OR (antipsychotic agents/pharmacokinetics[MeSH Terms])) OR (antipsychotic agents[MeSH Terms]) OR (antipsychotic agents/pharmacokinetics[MeSH Terms])) OR (clinical outcome[Text Word]) OR (treatment outcome[Text Word])) OR (therapeutic uses[Text Word]) OR (therapeutic uses[MeSH Terms]) OR (therapeutic uses/pharmacokinetics[MeSH Terms]) OR (treatment outcome[MeSH Terms])) OR (aged[Text Word]) OR (elderly[Text Word]) OR (adult[MeSH Terms]) OR (aged[MeSH Terms]) OR (middle aged[MeSH Terms]) OR (young adult[MeSH Terms]) OR (young adult[MeSH Terms])) OR (randomized controlled trial[Text Word]) OR (controlled clinical trial[Text Word]) OR (cohort study[Text Word]) OR (incidence study[Text Word]) OR (longitudinal study[Text Word]) OR (clinical trial[Text Word]) OR (randomized controlled trials as topic[MeSH Terms]) OR (randomized controlled trials as topic[MeSH Terms]) OR (cohort studies[MeSH Terms]) OR (controlled clinical trials as topic[MeSH Terms]) OR (longitudinal studies[MeSH Terms]) OR (clinical trials as topic[MeSH Terms]))

Una vez finalizados estos seis modelos de búsqueda se procedió a combinarlos entre sí, generando cuatro búsquedas adicionales que concluyeron con la #11, que se correspondió con 398 artículos.

#### Búsqueda combinada

#1 AND #2 = #7  
#7 AND #3 = #8  
#8 AND #4 = #9  
#9 AND #5 = #10  
#10 AND #6 = #11

## Bibliografía

- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(6):243-65. DOI: 10.1055/s2004-832687
- Haslemo T, Eliasson E, Jukic MM, Ingelman-Sundberg M, Molden E. Significantly lower CYP2D6 metabolism measured as the O/N-desmethylvenlafaxine metabolic ratio in carriers of CYP2D6\*41 versus CYP2D6\*9 or CYP2D6\*10: a study on therapeutic drug monitoring data from 1003 genotyped Scandinavian patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):194-201. DOI: 10.1111/bcp.13788
- Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci*. 2020;13(1):116-24. DOI: 10.1111/cts.12692
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-34. DOI: 10.1002/cpt.147
- Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Muller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):37-44. DOI: 10.1002/cpt.597
- Preskorn SH, Kane CP, Lobello K, Nichols AI, Fayyad R, Buckley G, et al. Cytochrome P450 2D6 phenocopy is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):614-21. DOI: 10.4088/JCP.12m07807
- Spina E, De Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(5):721-46. DOI: 10.1517/17425255.2014.885504
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1
- Kloosterboer SM, Vierhout D, Stojanova J, Egberts KM, Gerlach M, Dieleman GC, et al. Psychotropic drug concentrations and clinical outcomes in children and adolescents: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(7):873-90. DOI: 10.1080/14740338.2020.1770224
- Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, Leeder JS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, et al. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):399-401. DOI: 10.1002/cpt.910
- Lane HY, Chiu WC, Chou JC, Wu ST, Su MH, Chang WH. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(3):209-14. DOI: 10.4088/jcp.v61n0311
- Marder SR, Aravagiri M, Wirshing WC, Wirshing DA, Lebell M, Mintz J. Fluphenazine plasma level monitoring for patients receiving fluphenazine decanoate. *Schizophr Res*. 2002;53(1-2):25-30. DOI: 10.1016/S0920-9964(00)00184-5
- Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Muller-Arends A, Weber K, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(4):261-8. DOI: 10.1007/s00406-004-0556-4
- Detting M, Sachse C, Brockmoller J, Schley J, Muller-Oerlinghausen B, Pickersgill I, et al. Long-term therapeutic drug monitoring of clozapine and metabolites in psychiatric in- and outpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;152(1):80-6. DOI: 10.1007/s002130000503
- Fellows L, Ahmad F, Castle DJ, Duscic LJ, Bulsara MK, Ilett KF. Investigation of target plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia. *Ther Drug Monit*. 2003;25(6):682-9. DOI: 10.1097/00007691-200312000-00006
- Kondo T, Mihara K, Yasui N, Nagashima U, Ono S, Kaneko S, et al. Therapeutic spectrum of nemonapride and its relationship with plasma concentrations of the drug and prolactin. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(4):404-9. DOI: 10.1097/00004714-200008000-00003
- Lin SK, Chen CK, Liu YL. Aripiprazole and dehydroaripiprazole plasma concentrations and clinical responses in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(6):758-62. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182356255
- Volonteri LS, Cerveri G, De Gaspari IF, Baldi ML, Rolandi ML, Papa P, et al. Long-acting injectable risperidone and metabolic ratio: a possible index of clinical outcome in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;210(4):489-97. DOI: 10.1007/s00213-010-1852-5
- Charlier C, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Venlafaxine: the relationship between dose, plasma concentration and clinical response in depressive patients. *J Psychopharmacol*. 2002;16(4):369-72. DOI: 10.1177/026988110201600413

20. Grasmäder K, Verwohlt PL, Kuhn KU, Frahnert C, Hiemke C, Dragicevic A, *et al.* Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38(3):113-7. DOI: 10.1055/s-2005-864120
21. Katoh Y, Uchida S, Kawai M, Takei N, Mori N, Kawakami J, *et al.* Onset of clinical effects and plasma concentration of fluvoxamine in Japanese patients. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(12):1999-2002. DOI: 10.1248/bpb.33.1999
22. Marcourakis T, Bernik MA, Lotufo Neto F, Gedanke Shavitt R, Gorenstein C. Clomipramine demethylation rate is important on the outcome of obsessive-compulsive disorder treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(1):43-8. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000050
23. Mauri MC, Fiorentini A, Cerveri G, Volonteri LS, Regispani F, Malvini L, *et al.* Long-term efficacy and therapeutic drug monitoring of sertraline in major depression. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(5):385-8. DOI: 10.1002/hup.502
24. Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, Nemoto K, *et al.* Prediction of an Optimal Dose of Lamotrigine for Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder From Plasma Lamotrigine Concentration at Week 2. *Ther Drug Monit*. 2016;38(3):379-82. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000279
25. Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugoi T, Watanabe J, Ono S, *et al.* Concentration-response relationship for fluvoxamine using remission as an endpoint: a receiver operating characteristics curve analysis in major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):325-8. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181730850
26. Volonteri LS, Colasanti A, Cerveri G, Fiorentini A, De Gaspari IF, Mauri MC, *et al.* Clinical outcome and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a 12-week study with plasma levels. *J Psychopharmacol*. 2010;24(8):1193-9. DOI: 10.1177/0269881109104863
27. Arranz MJ, González-Rodríguez A, Pérez-Blanco J, Penadés R, Gutiérrez B, Ibáñez L, *et al.* A pharmacogenetic intervention for the improvement of the safety profile of antipsychotic treatments. *Transl Psychiatry*. 2019(1);9:177.V. DOI: 10.1038/s41398-019-0511-9
28. Jurgens G, Andersen SE, Rasmussen HB, Werge T, Jensen HD, Kaas-Hansen BS, *et al.* Effect of Routine Cytochrome P450 2D6 and 2C19 Genotyping on Antipsychotic Drug Persistence in Patients With Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2027909. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27909
29. Bradley P, Shiekh M, Mehra V, Vrbicky K, Layle S, Olson MC, *et al.* Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res*. 2018;96:100-7. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.09.024
30. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Carhart JM, Proctor B, Snyder KA, *et al.* Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(10):535-48. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283649b9a
31. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Jordan JJ, Nesheim RS, Snyder KA, *et al.* Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Transl Psychiatry*. 2012;2(10):e172. DOI: 10.1038/tp.2012.99
32. Olson MC, Maciel A, Garipey JF, Cullors A, Saldivar JS, Taylor D, *et al.* Clinical Impact of Pharmacogenetic-Guided Treatment for Patients Exhibiting Neuropsychiatric Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017;19(2). DOI: 10.4088/PCC.16m02036
33. Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Saez-Navarro C, *et al.* Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):250. DOI: 10.1186/s12888-017-1412-1
34. Singh AB. Improved Antidepressant Remission in Major Depression via a Pharmacokinetic Pathway Polygene Pharmacogenetic Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(2):150-6. DOI: 10.9758/cpn.2015.13.2.150
35. Breitenstein B, Scheuer S, Bruckl TM, Meyer J, Ising M, Uhr M, *et al.* Association of ABCB1 gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: Results from a randomized clinical study. *J Psychiatr Res*. 2016;73:86-95. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.11.010
36. Winner JG, Carhart JM, Altar CA, Allen JD, Dechairo BM. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med*. 2013;16(89):219-27.
37. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, *et al.* Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004;9(5):442-73. DOI: 10.1038/sj.mp.4001494
38. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pesic V, Molden E, *et al.* Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(3):270-80. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3643
39. Abdullah-Koolmees H, Van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx Guidelines. *Front Pharmacol*. 2021;11:595219. DOI: 10.3389/fphar.2020.595219
40. Llerena A, Berecz R, De la Rubia A, Fernández-Salguero P, Dorado P. Effect of thioridazine dosage on the debrisoquine hydroxylation phenotype in psychiatric patients with different CYP2D6 genotypes. *Ther Drug Monit*. 2001;23(6):616-20. DOI: 10.1097/00007691-200112000-00004
41. Boland RJ, Duffy B, Myer NM. Clinical utility of pharmacogenetics-guided treatment of depression and anxiety. *Personalized Medicine in Psychiatry*. 2018;7(8):7-13. DOI: 10.1016/j.pmp.2017.11.001
42. Bousman CA, Wu P, Aitchison KJ, Cheng T. Sequence2Script: A Web-Based Tool for Translation of Pharmacogenetic Data Into Evidence-Based Prescribing Recommendations. *Front Pharmacol*. 2021;12:636650. DOI: 10.3389/fphar.2021.636650



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



## REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

### Using pharmacokinetics and pharmacogenetics to optimize psychiatric treatments: A systematic review

#### Farmacocinética y farmacogenética en la optimización de los tratamientos en psiquiatría: Revisión sistemática

Azucena Aldaz<sup>1,5</sup>, María Dolores Bellés<sup>2,5</sup>, Raquel Del Río<sup>3</sup>, Javier Milara<sup>3,5</sup>, Amaya Rojo<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>Clinica Universidad de Navarra, Pamplona (Navarra). Spain. <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Castellón, Castellón. Spain. <sup>3</sup>Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. Spain. <sup>4</sup>Centro Hospitalario Benito Menni de Elizondo, Elizondo (Navarra). Spain. <sup>5</sup>PKGEN working group (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España). <sup>6</sup>Neuropsychiatry work group.

#### Author of correspondence

Azucena Aldaz  
Ada. Pío XII, 36  
31008 Pamplona (Navarra). Spain.

Email:  
aaldaz@unav.es

Received 10 July 2021;  
Accepted 16 July 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11794

#### How to cite this paper

Aldaz A, Bellés MD, Del Río R, Milara J, Rojo A. Using pharmacokinetics and pharmacogenetics to optimize psychiatric treatments: A systematic review. *Farm Hosp.* 2021;45(Suppl 1):S84-93

## Abstract

**Objective:** Neuropsychiatrists often resort to drugs with broad inter-individual pharmacokinetic variability metabolized by highly polymorphic enzymes such as CYP2D6 and CYP2C19. Pharmacokinetics and pharmacogenetics offer considerable promise as techniques capable to allow individualized adjustments in treatments with psychoactive drugs. The purpose of this study was to review the existing evidence for the application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to the dosing of drugs used in neuropsychiatry.

**Method:** A literature search was conducted in PubMed and Embase to find prospective studies published between January 2000 and April 2021 that used determination of psychotropic drug plasma levels or genotyping to improve response to treatment or minimize adverse events in adult patients with psychiatric conditions. MeSH terms and free search terms were used. Each article was reviewed by two independent reviewers to ensure that they met the inclusion criteria. A quantitative method was established to assess the quality of the articles selected.

**Results:** A total of 27 articles met the inclusion criteria of which 16 used pharmacokinetic and 11 pharmacogenetic techniques. Fifty percent of pharmacokinetic studies met the five predefined quality criteria. Eight of the 16 papers were on antidepressants; the remainder were on antipsychotics. Two of the latter did not find an association with efficacy or safety.

## Resumen

**Objetivo:** Dentro de la neuropsiquiatría es habitual el empleo de fármacos con amplia variabilidad farmacocinética interindividual y metabolizados por enzimas altamente polimórficas como CYP2D6 y CYP2C19. La farmacocinética y la farmacogenética se vislumbran como herramientas de ayuda para conseguir un ajuste personalizado en el tratamiento con psicofármacos. El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia existente sobre la aplicación de farmacocinética y farmacogenética en la selección de dosis de los medicamentos empleados en neuropsicofarmacología.

**Método:** Se realizó una búsqueda en PubMed y Embase para localizar estudios prospectivos, publicados entre enero de 2000 y abril de 2021, que utilizaran la determinación de niveles plasmáticos de psicofármacos o genotipado para mejorar la respuesta o minimizar efectos adversos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos. Se emplearon términos MeSH y texto libre. Cada artículo fue revisado por dos revisores independientes para asegurar que cumplían los criterios de inclusión. Se estableció un método cuantitativo para valorar la calidad de los artículos incluidos.

**Resultados:** Se incluyeron 27 artículos, 16 utilizaban farmacocinética y 11 farmacogenética. El 50% de los estudios de farmacocinética cumplieron los cinco criterios de calidad predefinidos. Ocho de los 16 trabajos analizaron antidepressivos y los estudios restantes antipsicóticos. Dos de estos 8, no encontraron asociación con eficacia o seguridad. Nin-

## KEYWORDS

Pharmacokinetics; Pharmacogenomics; Antidepressants; Antipsychotics; Review systematic; Personalized medicine.

## PALABRAS CLAVE

Farmacocinética; Farmacogenética; Antidepresivos; Antipsicóticos; Revisión sistemática; Medicina personalizada.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

None of the pharmacogenetic studies met the five quality criteria. Only one of the two studies on antipsychotics found fewer adverse events with genetics-guided dosing in patients on CYP2D6 substrate antipsychotics. Six of the nine studies on antidepressants found that pharmacogenetics-based dosing improved efficacy.

**Conclusions:** The evidence available on pharmacokinetics and pharmacodynamics-based personalization of treatment with psychoactive drugs is scarce. Many existing studies analyze associations between genotypes and response or toxicity but provide few data on the efficacy of treatment individualization. The results obtained suggest the existence of significant differences in pharmacokinetic parameters between responding and non-responding patients, particularly in the treatment of depression. Given that the availability of pharmacogenetic information may be useful at the beginning of treatment, combining both techniques could help optimize pharmacotherapy. However, clinical trials are needed to establish their benefits with greater accuracy.

## Introduction

Although all areas of pharmacotherapy are equally important, managing some of them can be slightly more complicated when they involve administration of drugs with broad inter-individual pharmacokinetic variability, whose metabolic pathways are at times controlled by highly polymorphic enzymes such as CYP2D6 or CYP2C19. One of such areas where the management of drug therapy is often more complex is neuropsychiatry. The fact that neuropsychiatric drugs are characterized by a broad pharmacodynamic variability has hampered implementation of individualized management of such medicines.

It is not unusual for terms such as precision medicine and personalized dosing to be confused. On the one hand, precision medicine, defined in the standards of national health systems as the kind of medicine that “uses information on the genes, proteins and other characteristics of the condition affecting a person to establish the diagnosis or the treatment of the said disease”, allows selecting medication in such a way that a higher likelihood of obtaining a therapeutic response is theoretically possible. On the other hand, personalized medicine also ensures that the right medication is used at the right dose in any given patient. These two concepts are confused all too frequently.

Since the 1960's and 1970's, pharmacokinetic monitoring came to be gradually —if somewhat slowly— incorporated to clinical practice. Although drugs such as digoxin, theophylline and some antibiotics have been subjected to routine monitoring in some hospitals, most centers have failed to implement any surveillance measures. Recently, with the introduction of immunopharmacotherapy to specialties such as gastroenterology, dermatology, oncology and rheumatology, there seems to have been an increase in the clinical use of pharmacokinetics, although practitioners tend to confuse monitoring with quantification and application of a widely used algorithm.

Although the AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmacologie und PharmaKopsychiatrie) group, made up of chemists, biochemists, pharmacists and psychiatrists, published its first consensus with evidence-based recommendations for pharmacokinetic monitoring in the realm of psychopharmacology back in 2004, application of such guidelines has been very limited<sup>1</sup>. Some hospitals do monitor clozapine, probably due to the restrictions on its use, but very few centers have extended their monitoring protocols to all antipsychotics, antidepressants, hypnotics and mood stabilizers.

At the same time, different platforms have been developed informing psychiatrists about the genotype of different enzyme isoforms involved in metabolic, transport and pharmacodynamic processes. Although such platforms are presented as precision medicine tools, the information they provide usually includes dosing recommendations, which gives rise to considerable ambiguity and even confusion as they are not in themselves useful tools to determine a patient's dosing schedule. For example, although a heterozygous genotype is associated with wide phenotypic variability, with drug clearance coefficients of variation as high as 65%, it has been abundantly demonstrated that one same dose cannot lead to the same outcome in all patients<sup>2</sup>. These platforms allow selection of the initial dosing regimen,

although de los estudios de farmacogenética cumplía los cinco criterios de calidad. Sólo 1 de los 2 estudios de antipsicóticos encuentra reducción de efectos adversos con dosis guiadas por genética en pacientes con antipsicóticos sustratos del CYP2D6. Seis de los 9 estudios con antidepressivos encuentran mayor eficacia al dosificar utilizando farmacogenética.

**Conclusiones:** La evidencia disponible sobre farmacocinética y farmacogenética en individualización del tratamiento con psicofármacos es escasa. Gran parte de los estudios analizan asociaciones entre genotipos y respuesta o toxicidad, proporcionando pocos datos sobre la eficacia en la individualización del tratamiento. Los resultados obtenidos apuntan a la existencia de diferencias significativas en parámetros farmacocinéticos entre pacientes respondedores y no respondedores, especialmente en el tratamiento de la depresión. Disponer de información farmacogenética puede ser de utilidad al inicio del tratamiento, por lo que combinar ambas técnicas podría ayudar a optimizar la farmacoterapia, pero hacen falta ensayos clínicos para establecer claramente su beneficio.

albeit with a certain error margin, but they can under no circumstances be used as a basis for dosing individualization. Their dosing recommendations are usually inspired in the CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) guidelines<sup>3,5</sup>. Apart from genetic factors, there are other elements, i.e. anthropometry, comorbidity conditions, age, etc., that play a role in the determination of medicines' serum or plasma concentrations. As shown by several studies, their potential benefit in terms of preventing toxicity and limiting adverse events has been reported in several studies on poor metabolizers. Use of these platforms should be made in due consideration of phenoconversion, defined as a mismatch between a given genotype and its functional expression (phenotype) as a result of an interaction with a drug, a food item or a natural product. In their study on venlafaxine, Preskorn *et al.*<sup>6</sup> dwell extensively on this topic. It is therefore essential to carefully review the patient's entire medication to prevent phenoconversion phenomena that could alter dosing recommendations, i.e., inclusion of bupropion in a patient on venlafaxine<sup>7</sup>.

The debate that has arisen on the role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the management of narrow therapeutic index drugs prompts us to ask the key question in this systematic review: What evidence is there on the application of pharmacokinetic or pharmacodynamic criteria to dosing in the realm of neuropsychopharmacology?

## Methods

### Data sources and search strategy

A systematic literature review was carried out in the PubMed and Embase electronic databases with a view to identifying all articles published between January 2000 and April 2021 that used pharmacogenetic and pharmacokinetic monitoring techniques to improve health outcomes in patients with psychiatric disorders treated with antidepressants, antipsychotics and mood stabilizers. The analysis was carried out following the PRISMA guidelines, designed to improve the quality of this kind of systematic review<sup>8</sup>.

An initial search was conducted in PubMed and Embase in May 2021 to identify all articles published during the above-mentioned period on the subject of interest. The search strategy is duly described in Annex I. The initial search was followed by a cross-reference search for other articles on the subject that met the inclusion criteria.

### Inclusion and exclusion criteria

To be included, articles had to comprise adult patients over the age of 19 years diagnosed with a psychiatric disorder and treated with psychotropic drugs. Furthermore, they had to resort to determination of plasma levels of the drugs employed and/or to genotyping of certain polymorphisms to improve response to treatment or minimize adverse events. Studies that only analyzed the association between one or several polymorphisms and the patients' response to treatment or the appearance of an adverse event without providing data on the efficacy of the intervention were excluded. Inclusion and exclusion criteria are spelled out in table 1.



**Table 1.** Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prospective observational studies and clinical trials published between January 2000 and April 2021.</li> <li>Performed with adult subjects &gt; 19 years diagnosed with a psychiatric condition (except autistic spectrum disorders) according to DSM or ICD criteria.</li> <li>Inclusion of antidepressants, anti-psychotics and antiepileptics used as mood stabilizers.</li> <li>Use of drug plasma level determination and/or genotyping of certain polymorphisms to improve response and/or minimize adverse events.</li> <li>Well performed genotyping and pharmacokinetic monitoring techniques.</li> <li>Use of clinical scales to evaluate efficacy or toxicity outcomes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrospective cross-sectional studies and oral presentations at congresses.</li> <li>Studies including less than 10 subjects.</li> <li>Studies performed on healthy volunteers.</li> <li>Use of plasma level monitoring only as a way of assessing adherence.</li> <li>Studies demonstrating associations of genes or plasma levels with certain patient characteristics but not with response to treatment and/or toxicity.</li> </ul>

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICD: International Classification of Diseases.

## Data collection process

After excluding all duplicate articles, the Mendeley computer application was used to perform a first title and abstract screen of all the articles identified, classifying them as either valid or not valid in accordance with the inclusion criteria established. The review was carried out by two independent reviewers. Discrepancies between them were resolved by consensus among all the reviewers. The articles included following this first review were read in full ensuring that the above-mentioned inclusion criteria were in fact met.

All relevant data from every study was collected to evaluate their quality and perform the subsequent analysis (condition, age, psychotropic drug, type of study, sample size, clinical scales used, methodology, length of follow-up, and concomitant treatments).

## Quality of the studies selected

A series of criteria were defined (Table 2) with the aim of objectively appraising the quality of each of the studies included. These criteria are explained below.

### Quality criteria

- Patient selection.**  
The patient sample must be homogeneous and representative of the study undertaken. The psychiatric condition analyzed and the diagnostic score used must be explicitly stated.
- Number of patients.**  
At least 10 patients must be included in each experimental group, as suggested by Kloosterboer *et al.*<sup>9</sup>.
- Effectiveness and/or safety scales.**  
The scales employed and the respondent patient concept must be properly defined. The baseline clinical situation of each patient must be

clearly defined at the outset of the study according to the scale employed. Effectiveness and safety scales must be validated and the length of follow-up must be clearly stated.

- Methodology:**
  - Pharmacokinetic studies.**  
The analytical technique employed had to be specific and sensitive, preferably based on high-resolution liquid chromatography or mass spectrometry coupled to liquid chromatography. The analytical method must be validated for reliability and reproducibility. The study must indicate the type of biological matrices used: serum, plasma or whole blood. The sampling time must be long enough to allow for a steady state to be reached and for plasma levels to be equal to the concentrations attained 10-12 hours post-administration.
  - Pharmacogenetic study.**  
The analytical technique employed ought to have been well described and validated in previous publications. Techniques based on DNA extraction from peripheral blood were preferred, accompanied by appropriate integrity, purity (260 nm/280 nm absorbance) and quantification analyses. All studied populations had to be in Hardy-Weinberg equilibrium. In studies of genetic variants in different cytochromes P450, to determine whether there was a genotype/phenotype correlation, an analysis had to be carried out of the genetic variants described in the official nomenclature of the Pharmacogene Variation Consortium<sup>3,10</sup>.
- Concomitant treatment.**  
Studies had to indicate the type of drugs allowed as co-medication, especially as regards any enzyme inducing or inhibiting medication that could alter the studied drug's kinetic behavior or contribute to its phenocconversion.

**Table 2.** Definition of the quality criteria of the selected articles

Code	Quality criterion	Requirements
1	Patient selection	Homogeneous characterization
2	Number of patients	≥ 10 in each experimental group
3	Efficacy and/or safety scales	Defined and validated
4	Methodology: <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1. Pharmacokinetic study</li> <li>4.2. Pharmacogenetic study</li> </ul>	Validated analytical method, biological matrix, $C_{ss}$ , $C_{\geq 10-12 \text{ h post-administration}}$ Validated genotyping method, biological matrix
5	Concomitant treatment	Indication of permitted medicines during the analysis

$C_{ss}$ : steady-state plasma concentration;  $C_{\geq 10-12 \text{ h post-administration}}$ : plasma concentration at least 10-12h post-administration.

On completion of the article selection process, after applying the inclusion, exclusion and quality criteria, the effect of the drugs analyzed on health outcomes was evaluated. The evaluation was based on the identification of whether any statistically significant differences were found between respondents and non-respondents, and between the presence or absence of toxicity.

## Results

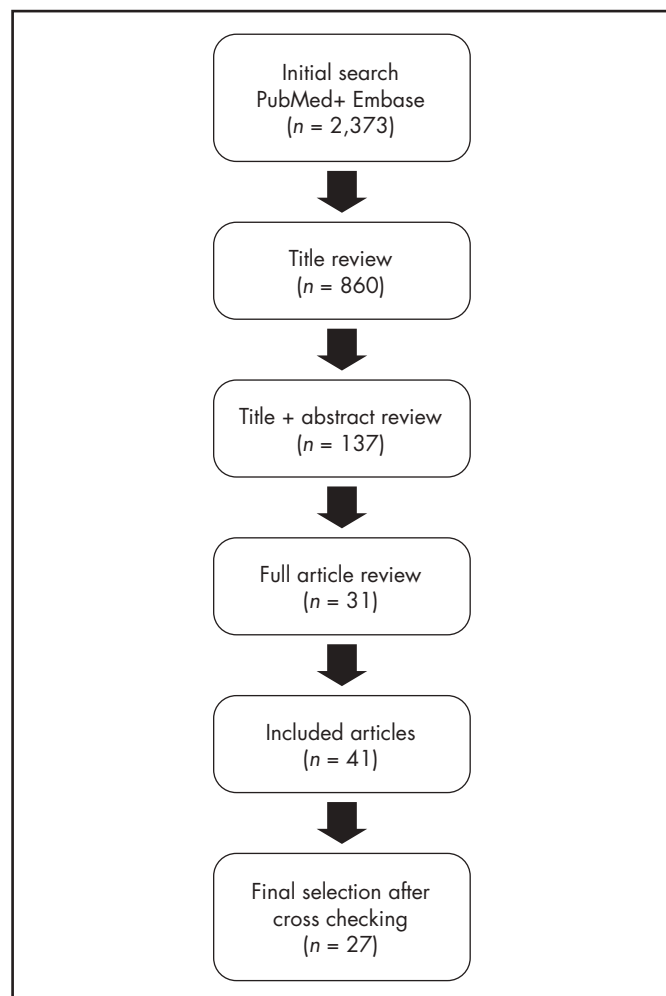
Application of the inclusion and exclusion criteria yielded a total of 41 articles with a proper pharmacokinetics/pharmacogenetics balance. The reviewers carried out the selection in pairs, there being four reviewers the process was divided between two groups of two reviewers each.

## Article selection

Figure 1 shows the process followed to review and select the articles included in this study.

Of the 899 articles initially selected, 39 were discarded after reading their title as they were duplicates of studies already included. The title and abstract screen resulted in 137 articles being exhaustively reviewed by the two pairs of reviewers. The majority of them were eventually excluded because they were association studies and did not provide any information on the efficacy of the dosing individualization techniques used. The screening process yielded a total of 31 studies, which were supplemented by another 10 articles, all of them of a pharmacogenetic nature, drawn from the literature analysis included in some of the papers selected. The

**Figure 1.** Process followed to review and select the articles included in this study.



final sample comprised 11 pharmacogenetic and 16 pharmacokinetic studies.

## Quality of the selected articles

It must be mentioned that 50% of the pharmacokinetic studies fulfilled the five pre-defined quality criteria. Four studies (25%) comprised a very small patient sample with less than 10 subjects in the responding and the non-responding patient groups. Two studies (12.5%) provided no information on the length of the sampling period or on the kind of biological matrix used for the pharmacokinetic study. The description of the concomitant treatment administered during the study was not indicated in 12.5% of the papers reviewed.

The systematic search of pharmacogenetic studies eventually identified 11 papers that fulfilled the five inclusion criteria. Although the excluded studies did analyze the correlation of various genotypes with the response to treatment or the toxicity to antidepressants or antipsychotics, they did not report on any therapeutic decisions being based on genotyping or, if they did, the results of such decisions were not evaluated in terms of the efficacy or toxicity associated to the treatment. Seventy-five percent of the 11 pharmacogenetic studies selected, presented with poor genotyping quality (quality criterion 4.2) as they did not include all the genetic variants defining a given phenotype according to international guidelines<sup>3,10</sup>, because the Hardy-Weinberg principle was not complied with for the studied populations, or because no quality data was provided about the studied sample. None of the studies specified what concomitant therapy or combination of drugs was administered to each patient, making it impossible to rule out the occurrence of phenoconversion (quality criterion 5). Four studies provided no details on the scale used to measure safety (quality criterion 3) and two studies failed to define the diagnostic scale employed (quality criterion 1).

The characteristics, results and quality standards of the selected pharmacokinetic studies are shown in tables 3a and 3b. Two of the studies on antipsychotics (Table 3a)<sup>11,12</sup> did not obtain any association between efficacy or safety and plasma concentrations. Riedel *et al.*<sup>13</sup> is of particular interest for presenting paradoxical results; patients not responding to treatment with risperidone exhibited higher plasma concentrations than patients who did respond despite receiving similar oral doses. The authors suggest that failure to respond may be associated with an alteration of phase II metabolism, which means that dose escalation would not be a judicious option in these cases as pharmacokinetic monitoring is extremely useful in these patients. Dettling *et al.*<sup>14</sup> also observed greater plasma clearance in patients who responded to treatment with clozapine, although statistically significant differences were only observed on parametric tests. Fellows *et al.*<sup>15</sup> defined a minimum effective concentration of olanzapine of 23-25 ng/mL with low specificity and sensitivity levels as the leftward deviation of the identity line of the ROC curve was very small. Kondo *et al.*<sup>16</sup> defined a curvilinear relationship between plasma concentrations of nemonapride and improvement in the BPRS score. Lin *et al.*<sup>17</sup> for their part found a greater exposure to dehydroaripiprazole in responding patients, and Volonteri *et al.*<sup>18</sup> identified risperidone's metabolic quotient as a predictor of a therapeutic response and observed a relationship between the extrapyramidal effects and plasma concentrations of risperidone + 9OH-risperidone.

As regards antidepressants (Table 3b), the eight studies analyzed<sup>19,20</sup> found a correlation between plasma concentrations and therapeutic response. Moreover, Grasmäder *et al.*<sup>20</sup> observed an inversely proportional relationship between duration of sleep and mirtazapine plasma concentrations.

The characteristics, results and quality standards of the selected pharmacogenetic studies are shown in table 4. The two clinical trials on psychotropic drugs<sup>27,28</sup> presented in table 4 found no significant differences regarding the efficacy or the toxicity of antipsychotic treatment between CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A5 genotype dosing and dosing determined by standard clinical practice, neither at the beginning of treatment nor when a change was made to the treatment. Only Arranz *et al.*<sup>27</sup> found a tendency toward a reduction in adverse events in patients on pharmacogenetics-guided dosing. The authors found this tendency in the subgroup of patients on CYP2D6 substrates such as risperidone and aripiprazole who carried the ultrarapid or slow metabolizing genotype.

**Table 3a.** Pharmacokinetic articles selected on antipsychotics used in patients with schizophrenia

Ref.	Drug	Follow-up design	Efficacy	Safety	Results	Quality criteria
[14]	Clozapine	POn (n = 34) 10 weeks	BPRS		C/D = 0.6 ± 0.3 ng/mL per mg (R) vs 1.0 ± 0.6 ng/mL (nR); t-test p = 0.05. MWU test p = 0.09	1, 2, 3, 4, 5
[15]	Olanzapine	POn (n = 53) 6 weeks	PANSS	AIMS, SAS, BAS	Cut-off 23-25 ng/ml AUC ROC 55%	1, 2, 3, 4
[16]	Nemonapride	PO. DF (n = 31) 3 weeks	BPRS		% improvement BPRS = 47.9 + 73.9Cp-44.2Cp <sup>2</sup> r <sup>2</sup> = 0.427, p < 0.001	1, 3, 4, 5
[11]	Risperidone	PO. DF (n = 30) 42 days	PANSS	ESRS, UKU	n.s.	1, 3, 4, 5
[17]	Aripiprazole	POn (n = 45) 6 weeks	PANSS	AIMS, SAS, BAS	AUC curve ROC (A + DHA) = 0.68 ng/mL (0.52-0.84), p = 0.047 DHA 101.6 ± 58 ng/mL (R) vs 67.0 ± 48.4 ng/mL (nR), p = 0.023 C/D DHA 7.7 ± 2.5 ng/mL per mg/day (R) vs 4.9 ± 1.8 ng/mL per mg/day (nR), p = 0.014	1, 2, 3, 5
[12]	Fluphenazine	PO (n = 31) 52 weeks	BPRS, SANS	SAS, BAS	n.s.	1, 2, 3, 5
[13]	Risperidone	POn (n = 82) 6 weeks	PANSS, CGI	SAS, BAS	Cp = 49.9 ± 30.7 ng/mL (nR) vs Cp = 38.2 ± 17 ng/mL (R), p = 0.045	1, 2, 3, 4, 5
[18]	Risperidone depot	POn (n = 30) 6 months	BPRS, PANSS, CGI	SAS	9OH-R/RISP: 3.41 ± 1.87 (R) vs 1.6 ± 0.98 (nR), OR = 9.88. p = 00 (BPRS y PANSS) Cp (9OH-R+RISP) associated SAS, r = 0.7. p = 0.00	1, 2, 3, 4, 5

9OHR: 9-hydroxy-risperidone; A: aripiprazole; AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; AUC: area under the curve; BARS: Barnes Akathisia Rating Scales; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI: clinical global impresion; C/D: relationship between plasma concentration and daily doce; Cp: trough plasma concentration; DHA: dehydro-aripiprazole; ESRS: Extrapyramidal Symptom Rating Scale; FD: fixed doce; MWU: Mann-Whitney U Test; nR: non-responding patient; n.s.: no significant data; OPn: prospective naturalistic observational study; OR: odds ratio; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia; R: responding patient; RISP: risperidone; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAS: Simpson-Agnus Scale; UKU: Udvalg for Kliniske Undersøgelser Scale.

**Table 3b.** Selected pharmacokinetic articles on antidepressants

Ref.	Disease/ medication	Follow-up design	Efficacy	Safety	Results	Quality
[19]	MD Venlafaxine	POn (n = 22) 6 weeks	MADRS, CGI	ESRS	Relationship Cp (venlafaxine + O-desmethylvenlafaxine)-MADRS, r <sup>2</sup> = 0.402. p = 0.0268. Responders: Cp = 123-387 µg/L	1, 3, 4, 5
[20]	MD Mirtazapine	POn (n = 45) 70 days	HDRS	UKU	Cut-off: 30 ng/mL, OR = 1.054. p = 0.031 Sleep duration-Cp ratio OR = 0.925. p = 0.034	1, 2, 3, 4
[21]	MD Fluvoxamine	POn (n = 12) 28 days	HDRS		Cut-off: 28.2 ng/mL, p = 0.042 Higher concentration threshold for nR patients	1, 3, 4, 5
[22]	OCD Clomipramine	PO (n = 22) 12 weeks	CGI, HDRS HARS, YBOCS		Association between CGI & C/D (CMI + DCMI), p = 0.03 & con low Cp DCMI, p = 0.04	1, 2, 3, 4, 5
[23]	MD Sertraline	POn (n = 23) 1 year	BPRS, HRS		% improvement HDRS = 72.03 + 0.8 Cp-0.01Cp <sup>2</sup> . r = 0.65. p = 0.04 Cp = 25-50 ng/mL for maintenance treatment	1, 2, 3, 4, 5
[24]	MD, BD Lamotrigine	POn (n = 37) 8 weeks	MADRS		Cut-off 12.7 µmol/L (3.27 µg/mL) Cp > 12.7 µmol/L 69.2% (R) vs Cp < 12.7 µmol/L 28.6% (R), p < 0.05	1, 2, 3, 4, 5
[25]	MD Fluvoxamine	POn (n = 51) 12 weeks	HDRS		Cut-off 61.4 ng/mL, p < 0.01 for patients with initial HDRS = 17 > 20.	1, 2, 3, 4, 5
[26]	MD Duloxetine	POn (n = 45) 12 weeks	HARS, CGI		Quadratic curvilinear relationship between HARS & Cp, r <sup>2</sup> = 0.27. p = 0.02 Therapeutic interval = 40-100 ng/mL	1, 2, 3, 4, 5

BD: bipolar disorder; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI: clinical global impresion; C/D: relationship between plasma concentration and daily doce; CMI: clomipramine; Cp: trough plasma concentration; DCMI: N-desmethylclomipramine; ESRS: Extrapyramidal Symptom Rating Scale; HRS: Hamilton Rating Scale; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MD: major depression; nR: non-responding patient; OCD: obsessive-compulsive disorder; OR: odds ratio; POn: naturalistic prospective observational study; R: responding patient; UKU: Udvalg for Kliniske Undersøgelser Scale; YBOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

**Table 4.** Description of prospective clinical trials where the clinical decision was based on pharmacogenetic analyses in patients with schizophrenia and major depression

Ref.	Disease	Medication	E/C	Follow-up design	Efficacy	Safety	Analyzed genes	Analytical method	Results	Dosing recommendation/recommended drug indication	Quality criteria
[27]	Schizophrenia	APs	123/167	RDBCT 12 ws	PANSS	UKU-SERS	CYP1A2 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A5	MassARRAY platform, TaqMan PCR	n.s. on PANSS; $p < 0.05$ on UKU-SERS subgroups	% of dose modification according to dedicated protocol	1, 3
[28]	Schizophrenia	APs	311/217	RDBCT 1 year	Persistence or treatment failure	UKU	CYP2D6 CYP2C19	Real time PCR (TaqMan)	n.s.	Dosing based on CYP (CPIC) guidelines	1, 3
[29]	Major depression	ADs	352/333	RDBCT 12 ws	HDRS17	ND	YP1A2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5 SLC6A4 COMT HTR2A, MTHFR	NeuroIDgenetix® Test	$p < 0.01$ in genotype-guided group vs control group	NeuroIDgenetix® test (classifies indication and dosing based on genotype)	1
[35]	Major depression, bipolar disorder	ADs substrate PGP	38/30	RCT 28 days	HDRS	AMDP	ABCB1	RealTime PCR	n.s.	Maximum antidepressant dose in patients with an ABCB1 genotype	2, 3, 4
[31]	Major depression	ADs	22/22	POc 8 ws	QIDS-C16 HDRS17	Patient-reported AEs	CYP2D6 CYP2C19 CYP1A2 SLC6A4 HTR2A	Luminex xTAG system and restriction enzymes	$p < 0.01$ in the genotype-guided group vs standard treatment	Dosing recommendation and genotype-guided drug selection	1, 3
[30]	Major depression	ADs	114/113	POc 8 ws	HDRS-17 QIDS-C16 PHQ-9	ND	CYP2D6 CYP2C19 CYP1A2 SLC6A4 HTR2A	Luminex xTAG system and restriction enzymes	$p < 0.01$ in the genotype-guided group vs standard treatment	Pharmacogenetics-based treatment based on GeneSight assay	1
[32]	Depression, anxiety, ADHD, psychosis	ADs & APs	178/59	RCT 3:1 3 months	NPQ SDC	Interview on AEs	13 genes	IDgenetix neuropsychiatric test panel	Reduction of AEs at month 3; $p < 0.05$ vs control	Medication/dosing selection according to IDgenetix®-based genotyping (CPIC guidelines + literature)	2, 3, 4
[33]	Major depression	ADs	155/161	RDBCT 12 ws	HDRS-17 CGI-S MSQ	FIBSER	CYP2D6	Real time PCR QuantStudio™ 12 K Flex Real-Time PCR System	$p < 0.05$ in genotype-guided dosing, with HDRS reduction and FIBSER improvement	Recommended dosing according to <i>Neuropharmagen pharmacogenetic report</i> ® Based on clinical guidelines and relevant literature	1, 3
[34]	Major depression	ADs	74/74	RDBCT 12 ws	HDRS	ND	CYP2D6, CYP2C19 (CNSDose® panel genético)	Sequenom® Matrix	$p < 0.01$ in genotype-guided dosing, with HDRS reduction vs non-guided group	Recommended dosing based on CNSDose® pharmacogenetic dosing report	1

**Table 4 (cont.).** Description of prospective clinical trials where the clinical decision was based on pharmacogenetic analyses in patients with schizophrenia and major depression

Ref.	Disease	Medication	E/C	Follow-up design	Efficacy	Safety	Analyzed genes	Analytical method	Results	Dosing recommendation/recommended drug indication	Quality criteria
[36]	Major depression	ADs	26/25	RDBCT 10 ws	HDRS-17, PHQ-9, QIDS-SR, QIDS-CR	ND	CYP2D6 CYP2C19 CYP1A2 SLC6A4 HTR2A	Luminex xTAG system and restriction enzymes	n.s.	Recommended dosing based on GeneSight assay results	1
[41]	Major depression, ADHD	Ads (SSRI, SNRI, Mix, folate)	468 total, MTHFR: 195WT/272 risk; SLC6A4 125 WT/334 risk	Open-label RCT 3 months	CGI-I, CGI-S	UKU, QUIDS-SR, Q-LES-Q-SF	SLC6A4 MTHFR	Genecept assay	n.s.	Selection of medication based on Genecept Report® genotyping	1, 3

The experimental group is the one for which the treatment is modified as a function of genotype. The control group is the one where patients are treated according to standard practice.

ADs: antidepressants; AEs: adverse events; AMDP: Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie; APs: antipsychotics; CGI: clinical global impression; CGI-S: severity score at the beginning of the study; CGI-I: clinical improvement at 3 months; E/C: nr of subjects in the experimental/control group; FIBSER: frequency, intensity, burden of side effects rating; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; MSQ: medication satisfaction questionnaire; ND: not determined; NPQ: Baseline Neuropsychiatric Questionnaire; n.s. no significant data; PANSS: Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia; P-GP: p glycoprotein; PHQ9: Patient Depression Questionnaire; POC: prospective observational cohort study; QIDS-C16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology Clinician-Rated; QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report; Q-LES-Q-SF: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, short form; RDBCT: randomized double-blind clinical trial; RCT: randomized clinical trial; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SDC: symbol digit coding; SNRIs: serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors; UKU-SERS: Udvvalg for Kliniske Undersøgelser Adverse Event Scale; ws: weeks.

In the case of antidepressants, the variability was wider. Six clinical trials comparing pharmacogenetics-guided antidepressant treatment with treatment according to routine clinical practice found the former to be more effective<sup>29,34</sup>, whereas two studies found no improvement whatsoever in terms of efficacy or reduction of adverse events<sup>35,36</sup>.

## Discussion

The present systematic review seeks to answer an apparently simple question: What are the clinical benefits of pharmacokinetics and pharmacogenetics for individualizing the dosing of psychotropic drugs? Contrary to what may be expected, the number of clinical studies on the subject is relatively scarce, which means that any conclusions drawn should be taken with caution. Over the last decade there has been a mushrooming of genetic studies aimed mainly at correlating genetic variants with exposure to psychoactive drugs. An example of this is an exhaustive review published in *Molecular Psychiatry* in 2004<sup>37</sup> on the genotype-phenotype relations that exist between the different antidepressants and antipsychotics and on different dosing modification proposals intended to compensate for differences in plasma concentrations. A meta-analysis published in *JAMA-Psychiatry* in 2021<sup>38</sup> found a strong association between exposure to different psychotropic drugs and different CYP2C19 and CYP2D6 genotypes. These studies have led to the publication of several clinical guidelines such as the CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) guidelines, the DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group) guidelines, the CPNDS (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety) guidelines, and the RNPGx (French National Network of Pharmacogenetics) guidelines<sup>39</sup>, among others. They have also resulted in the inclusion of the relevant information in the summary of product characteristics (SmPC) of drugs like aripiprazole. These clinical guidelines made recommendations both related to indications and dose modifications based on the CYP2C19 and CYP2D6 genotypes. Nonetheless, the information selected to make such recommendations comes from studies correlating genotypes with drug exposure, which is indicative that evidence based on clinical results is too scarce to make recommendations. The information contained in these guidelines makes reference to "potential

risks", suggesting that the metabolization of these drugs is subjected to the action of other genes such as CYP1A2, CYP2C9 and CYP3A4 as well as that of other environmental, epigenetic or dietary factors, comorbidities or concomitant medication<sup>40</sup>.

This systematic review responds to the need to analyze the clinical evidence for improving the efficacy and toxicity profile of psychotropic drugs when pharmacokinetics and pharmacogenetics are used for treatment individualization. Although clinical trials that use pharmacogenetics as a tool to individualize treatment with antipsychotics do not show significant differences regarding the effectiveness of treatment or the reduction of adverse events<sup>27,28</sup>, certain patients with a rapid or slow metabolizer CYP2D6 genotype treated with drugs metabolized by this pathway could benefit from a reduction of the dose at the beginning of their treatment<sup>27</sup>.

Data is less clear in the realm of clinical trials on antidepressants. It should be underscored that the nine clinical trials that use pharmacogenetics as a tool to select the right medication and individualize the dose to be administered to the patient tend to be based on different designs. None of the studies focuses on a specific antidepressant but rather they select the antidepressant to be used based on different tests and selection algorithms for each patient, which makes it difficult to draw any conclusions for any specific drug. They also use different genotyping, dose calculation and therapeutic indication algorithms such as *Genecept*<sup>®41</sup>, *GeneSight*<sup>®36</sup>, *CNSDose*<sup>®34</sup>, *Neuropharmagen*<sup>®33</sup>, and *Neuro IDgenetix*<sup>®32</sup>, in addition to the above mentioned CPIC guidelines. These platforms have been approved to support physicians in their decisions on both the indication and the dosing of psychotropic drugs, establishing usage alerts for the different drugs as a function of genotype. It must be said, however, that there is wide variability across such platforms, both in terms of the number of genes analyzed and therapeutic recommendations, which makes it difficult to compare the various studies analyzed in this review. Around 40 pharmacogenetic platforms are currently being used to provide information and recommendations on the use of psychotropic drugs, which is indicative of the wide variability that exists. The review performed in this paper only found clinical trials that used five of these platforms, with negative results having been obtained with *Genecept*<sup>®41</sup>

and *GeneSigh*<sup>#36</sup>. Other public platforms such as *Sequence2Script*<sup>#42</sup> (*sequence2script.com*) make an attempt to provide more than just genotyping information, with their dose-calculation and indication algorithms including other aspects like the potential occurrence of phenocconversion as a result of the concomitant medication used.

Nevertheless, pharmacogenetic recommendations for individualizing the dosing of psychoactive drugs can only be useful if they are implemented before initiation of treatment as pharmacogenetic information ceases to be clinically useful if the treatment is already underway. Pharmacogenetic information therefore provides a one-time snapshot, with limited information to follow up patients and make dosing adjustments according to their changing clinical situation. This means that the evolution of a psychoactive drug's plasma levels during treatment does not depend on the genotype but rather on the environment that surrounds the patient and on their clinical situation. In other words, although the genotype does not change, plasma concentrations may do so.

As regards studies on the usefulness of clinical pharmacokinetics (Tables 3a and 3b), a total of 16 of these studies were selected after ensuring that they met *al.* the inclusion criteria. Half of these studies ( $n = 8$ ) reported on the effects of antipsychotics in patients diagnosed with schizophrenia and the other half on the effects of antidepressants typically used in subjects with major depression. One study<sup>22</sup> analyzed subjects with obsessive-compulsive disorder and another<sup>24</sup> evaluated the role of lamotrigine as a mood stabilizer in patients with bipolar disorder.

Many of the excluded studies were merely descriptive, with a significant amount of these describing the concentrations and metabolic quotients of a certain drug as a function of the polymorphisms of an enzyme isoform, generally the one most closely involved in the drug's metabolism. However, this did not result in the use of distinctive doses in those genetic subgroups and therefore did not lead to distinctive clinical results.

Unlike the pharmacogenetic studies analyzed, most of which were randomized clinical trials, all the pharmacogenetic studies in the sample were prospective, observational and usually naturalistic. Another difference between both groups was the sample size. Pharmacokinetic studies included fewer patients, albeit enough to draw meaningful conclusions. This is to a certain extent indicative of the lack of economic support for pharmacokinetic studies, generally based on clinical practice. Although pharmacokinetics was introduced into hospitals in the 1960's,

its implementation has faced many difficulties. It has often been used as a way of controlling toxicity rather than increasing efficacy, for example in the case of digoxin. Its use has been cast aside because of alleged increases in healthcare costs.

In the field of neuropsychiatry, although scientific evidence has supported the implementation of pharmacokinetics techniques more firmly than in the case of, say, aminoglycosides<sup>1</sup>, few hospitals use such procedures routinely, least of all those that extend their practice beyond clozapine and tricyclic antidepressants. The results obtained in this systematic review suggest the existence of significant differences in drug exposure-related pharmacokinetic parameters (concentrations, concentration-dose indices) between responding and non-responding patients treated for depression. This tool might be instrumental in optimizing drug therapy, which is a priority in this population of patients. Needless to say, more randomized clinical trials are needed to clearly establish the benefit of pharmacokinetic techniques. Pharmacokinetic studies carried out in this area by the pharmaceutical industry, which is the only actor capable of defraying the cost of a clinical trial, are limited to the items required for them to be able to register their products. The same can be said about other areas such as therapeutic monitoring of antibiotics, antifungals or cytostatics, which has been based on findings made by isolated researchers, groups or scientific societies and not on the information provided in their SmPCs.

At any rate, the most logical thing to do would be to implement optimization strategies based on the study of potential drug-drug interactions in order to avoid genetic interpretation errors. Treatment should be initiated based on the different genetic variants known to be associated with neuropsychiatric disorders and pharmacokinetic techniques should be applied to optimize dosing and identify potential unreported drug-drug interactions.

## Funding

No funding.

## Conflict of interest

No conflict of interests.

## Annex I

### Search strategy

#### Embase

(((((pharmacokinetic:ti,ab OR pharmacogenomic:ti,ab OR "pharmacogenomic variants":ti,ab OR pharmacogenetic:ti,ab OR 'pharmacokinetics'/exp OR 'pharmacogenetics'/exp OR 'pharmacogenomic variants'/exp) AND ("drug dosage":ti,ab OR dose-response:ti,ab OR 'dose response relationship, drug'/exp)) AND (antidepressant:ti,ab OR antipsychotic:ti,ab OR "antidepressive agents":ti,ab OR "psychotropic drugs":ti,ab OR "antipsychotic agents":ti,ab OR 'psychotropic drugs'/exp OR 'antidepressive agents'/exp OR 'antidepressive agents/pharmacokinetics'/exp OR 'antipsychotic agents'/exp OR 'antipsychotic agents/pharmacokinetics'/exp)) AND ("clinical outcome":ti,ab OR "treatment outcome":ti,ab OR "therapeutic uses":ti,ab OR 'therapeutic uses'/exp OR 'therapeutic uses/pharmacokinetics'/exp OR 'treatment outcome'/exp)) AND (adult:ti,ab OR "Young adult":ti,ab OR "middle aged":ti,ab OR aged:ti,ab OR elderly:ti,ab OR 'adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR 'young adult'/exp)) AND ("randomized controlled trial[Text Word]" OR "controlled clinical trial[Text Word]" OR "cohort study[Text Word]" OR "longitudinal study[Text Word]" OR "clinical trial[Text Word]" OR 'randomized controlled trials as topic'/exp OR 'controlled clinical trials as topic'/exp OR 'cohort studies'/exp OR (controlled AND 'clinical trials as topic'/exp) OR 'longitudinal studies'/exp OR 'clinical trials as topic'/exp

The number of articles identified using this strategy was 501.

#### PubMed

Six (#1 a #6) independent term searches were carried out using both MeSH terms and text words. The MeSH terms included were "pharmacokinetics, pharmacogenetics, pharmacogenomic variants, dose-response relationship, drug, psychotropic drugs, antidepressive agents, antidepressive agents/pharmacokinetics, antipsychotic agents, antipsychotic agents/pharmacokinetics, therapeutic uses, therapeutic uses/pharmacokinetics, treatment outcome, adult, aged, middle aged, young adult, randomized controlled trials as topic, controlled clinical trials as topic, cohort studies, longitudinal studies, clinical trials as topic" and the free text terms (text words) used were: "pharmacokinetic, pharmacogenomic, pharmacogenomic variants, pharmacogenetic, drug dosage, dose-response, antidepressant, antipsychotic, antidepressive agents, psychotropic drugs, antipsychotic agents, clinical outcome, treatment outcome, therapeutic uses, adult, young adult, middle aged, aged, elderly, randomized controlled trial, controlled clinical trial,, cohort study, prospective

study, longitudinal study, clinical trial". The terms were searched in the title & abstract of the articles to ensure that every article on the subject of interest was included.

#1: (((((((pharmacokinetic[Text Word]) OR (pharmacogenomic[Text Word])) OR (pharmacogenomic variants[Text Word])) OR (pharmacogenetic[Text Word])) OR (pharmacokinetics[MeSH Terms])) OR (pharmacogenomics[MeSH Terms])) OR (pharmacogenomic variants[MeSH Terms]))  
#2 = ((drug dosage[Text Word]) OR (dose-response[Text Word])) OR (dose response relationship, drug[MeSH Terms])  
#3: (((((((antidepressant[Text Word]) OR (antipsychotic[Text Word])) OR (antidepressive agent[Text Word])) OR (psychotropic drugs[Text Word])) OR (antipsychotic agents[Text Word])) OR (psychotropic drugs[MeSH Terms])) OR (antidepressive agents[MeSH Terms])) OR (antidepressive agents/pharmacokinetics[MeSH Terms])) OR (antipsychotic agents[MeSH Terms])) OR (antipsychotic agents/pharmacokinetics[MeSH Terms])  
#4: (((((((clinical outcome[Text Word]) OR (treatment outcome[Text Word])) OR (therapeutic uses[Text Word])) OR (therapeutic uses[MeSH Terms])) OR (therapeutic uses/pharmacokinetics[MeSH Terms])) OR (treatment outcome[MeSH Terms]))  
#5: (((((((adult[Text Word]) OR (young adult[Text Word])) OR (middle aged[Text Word])) OR (aged[Text Word])) OR (elderly[Text Word])) OR (adult[MeSH Terms])) OR (aged[MeSH Terms])) OR (middle aged[MeSH Terms])) OR (young adult[MeSH Terms])  
#6: (((((((((((randomized controlled trial[Text Word]) OR (controlled clinical trial[Text Word])) OR (cohort study[Text Word])) OR (incidence study[Text Word])) OR (longitudinal study[Text Word])) OR (clinical trial[Text Word])) OR (randomized controlled trials as topic[MeSH Terms])) OR (randomized controlled trials as topic[MeSH Terms])) OR (cohort studies[MeSH Terms])) OR (controlled clinical trials as topic[MeSH Terms])) OR (longitudinal studies[MeSH Terms])) OR (clinical trials as topic[MeSH Terms])

Once the six searches were completed, the items were combined giving rise to four additional searches, the process being concluded with search #11 which produced to 398 articles.

#### Combined search:

#1 AND #2 = #7  
#7 AND #3 = #8  
#8 AND #4 = #9  
#9 AND #5 = #10  
#10 AND #6 = #11

## Bibliography

- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(6):243-65. DOI: 10.1055/s-2004-832687
- Haslemo T, Eliasson E, Jukic MM, Ingelman-Sundberg M, Molden E. Significantly lower CYP2D6 metabolism measured as the O/N-desmethylvenlafaxine metabolic ratio in carriers of CYP2D6\*41 versus CYP2D6\*9 or CYP2D6\*10: a study on therapeutic drug monitoring data from 1003 genotyped Scandinavian patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):194-201. DOI: 10.1111/bcp.13788
- Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci*. 2020;13(1):116-24. DOI: 10.1111/cts.12692
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-34. DOI: 10.1002/cpt.147
- Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Muller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):37-44. DOI: 10.1002/cpt.597
- Preskorn SH, Kane CP, Lobello K, Nichols AI, Fayyad R, Buckley G, et al. Cytochrome P450 2D6 phenocopy is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):614-21. DOI: 10.4088/JCP.12m07807
- Spina E, De Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(5):721-46. DOI: 10.1517/17425255.2014.885504
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1
- Kloosterboer SM, Vierhout D, Stojanova J, Egberts KM, Gerlach M, Dieleman GC, et al. Psychotropic drug concentrations and clinical outcomes in children and adolescents: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(7):873-90. DOI: 10.1080/14740338.2020.1770224
- Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, Leeder JS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, et al. The Pharmacogenome Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):399-401. DOI: 10.1002/cpt.910
- Lane HY, Chiu WC, Chou JC, Wu ST, Su MH, Chang WH. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(3):209-14. DOI: 10.4088/jcp.v61n0311
- Marder SR, Aravagiri M, Wirshing WC, Wirshing DA, Lebell M, Mintz J. Fluphenazine plasma level monitoring for patients receiving fluphenazine decanoate. *Schizophr Res*. 2002;53(1-2):25-30. DOI: 10.1016/s0920-9964(00)00184-5
- Riedel M, Schwarz M, Strassnig M, Spellmann I, Muller-Arends A, Weber K, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(4):261-8. DOI: 10.1007/s00406-004-0556-4
- Dettling M, Sachse C, Brockmoller J, Schley J, Muller-Oerlinghausen B, Pickersgill I, et al. Long-term therapeutic drug monitoring of clozapine and metabolites in psychiatric in- and outpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;152(1):80-6. DOI: 10.1007/s002130000503
- Fellows L, Ahmad F, Castle DJ, Dوسي LJ, Bulsara MK, Ilett KF. Investigation of target plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia. *Ther Drug Monit*. 2003;25(6):682-9. DOI: 10.1097/00007691-200312000-00006
- Kondo T, Mihara K, Yasui N, Nagashima U, Ono S, Kaneko S, et al. Therapeutic spectrum of nemonapride and its relationship with plasma concentrations of the drug and prolactin. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(4):404-9. DOI: 10.1097/00004714-200008000-00003
- Lin SK, Chen CK, Liu YL. Aripiprazole and dehydroaripiprazole plasma concentrations and clinical responses in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(6):758-62. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182356255
- Volonteri LS, Cerveri G, De Gaspari IF, Baldi ML, Rolandi ML, Papa P, et al. Long-acting injectable risperidone and metabolic ratio: a possible index of clinical outcome in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;210(4):489-97. DOI: 10.1007/s00213-010-1852-5
- Charlier C, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Venlafaxine: the relationship between dose, plasma concentration and clinical response in depressive patients. *J Psychopharmacol*. 2002;16(4):369-72. DOI: 10.1177/026988110201600413
- Grasmäder K, Verwohlt PL, Kuhn KU, Frhner C, Hiemke C, Dragicevic A, et al. Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38(3):113-7. DOI: 10.1055/s-2005-864120
- Kato H, Uchida S, Kawai M, Takei N, Mori N, Kawakami J, et al. Onset of clinical effects and plasma concentration of fluvoxamine in Japanese patients. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(12):1999-2002. DOI: 10.1248/bpb.33.1999

22. Marcourakis T, Bernik MA, Lotufo Neto F, Gedanke Shavitt R, Gorenstein C. Clomipramine demethylation rate is important on the outcome of obsessive-compulsive disorder treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(1):43-8. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000050
23. Mauri MC, Fiorentini A, Cerveri G, Volonteri LS, Regispani F, Malvini L, *et al*. Long-term efficacy and therapeutic drug monitoring of sertraline in major depression. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(5):385-8. DOI: 10.1002/hup.502
24. Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, Nemoto K, *et al*. Prediction of an Optimal Dose of Lamotrigine for Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder From Plasma Lamotrigine Concentration at Week 2. *The Drug Monit*. 2016;38(3):379-82. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000279
25. Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Ono S, *et al*. Concentration-response relationship for fluvoxamine using remission as an endpoint: a receiver operating characteristics curve analysis in major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):325-8. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181730850
26. Volonteri LS, Colasanti A, Cerveri G, Fiorentini A, De Gaspari IF, Mauri MC, *et al*. Clinical outcome and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a 12-week study with plasma levels. *J Psychopharmacol*. 2010;24(8):1193-9. DOI: 10.1177/0269881109104863
27. Arranz MJ, González-Rodríguez A, Pérez-Blanco J, Penadés R, Gutiérrez B, Ibáñez L, *et al*. A pharmacogenetic intervention for the improvement of the safety profile of antipsychotic treatments. *Transl Psychiatry*. 2019(1);9:177V. DOI: 10.1038/s41398-019-0511-9
28. Jurgens G, Andersen SE, Rasmussen HB, Werge T, Jensen HD, Kaas-Hansen BS, *et al*. Effect of Routine Cytochrome P450 2D6 and 2C19 Genotyping on Antipsychotic Drug Persistence in Patients With Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2027909. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27909
29. Bradley P, Shiekh M, Mehra V, Vrbicky K, Layle S, Olson MC, *et al*. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res*. 2018;96:100-7. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.09.024
30. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Carhart JM, Proctor B, Snyder KA, *et al*. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(10):535-48. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283649b9a
31. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Jordan JJ, Nesheim RS, Snyder KA, *et al*. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Transl Psychiatry*. 2012;2(10):e172. DOI: 10.1038/tp.2012.99
32. Olson MC, Maciel A, Garipey JF, Cullors A, Saldivar JS, Taylor D, *et al*. Clinical Impact of Pharmacogenetic-Guided Treatment for Patients Exhibiting Neuropsychiatric Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017;19(2). DOI: 10.4088/PCC.16m02036)
33. Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Saez-Navarro C, *et al*. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):250. DOI: 10.1186/s12888-017-1412-1
34. Singh AB. Improved Antidepressant Remission in Major Depression via a Pharmacokinetic Pathway Polygene Pharmacogenetic Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(2):150-6. DOI: 10.9758/cpn.2015.13.2.150
35. Breitenstein B, Scheuer S, Bruckl TM, Meyer J, Ising M, Uhr M, *et al*. Association of ABCB1 gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: Results from a randomized clinical study. *J Psychiatr Res*. 2016;73:86-95. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.11.010
36. Winner JG, Carhart JM, Altar CA, Allen JD, Dechairo BM. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med*. 2013;16(89):219-27.
37. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, *et al*. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004;9(5):442-73. DOI: 10.1038/sj.mp.4001494
38. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pesic V, Malden E, *et al*. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(3):270-80. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3643
39. Abdullah-Koolmees H, Van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx Guidelines. *Front Pharmacol*. 2021;11:595219. DOI: 10.3389/fphar.2020.595219
40. Llerena A, Berecz R, De la Rubia A, Fernández-Salguero P, Dorado P. Effect of thioridazine dosage on the debrisoquine hydroxylation phenotype in psychiatric patients with different CYP2D6 genotypes. *Ther Drug Monit*. 2001;23(6):616-20. DOI: 10.1097/00007691-200112000-00004
41. Boland RJ, Duffy B, Myer NM. Clinical utility of pharmacogenetics-guided treatment of depression and anxiety. *Personalized Medicine in Psychiatry*. 2018;7(8):7-13. DOI: 10.1016/j.pmip.2017.11.001
42. Bousman CA, Wu P, Aitchison KJ, Cheng T. Sequence2Script: A Web-Based Tool for Translation of Pharmacogenetic Data Into Evidence-Based Prescribing Recommendations. *Front Pharmacol*. 2021;12:636650. DOI: 10.3389/fphar.2021.636650





## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

## Monitorización de factores de la coagulación en cirugía. Revisión sistemática

### Monitoring coagulation factors during surgery. A systematic review

Juan Eduardo Megías-Vericat<sup>1</sup> (ORCID 0000-0002-0369-5341),  
Santiago Bonanad-Boix<sup>2</sup> (ORCID 0000-0002-8390-8211),  
María Remedios Marqués-Miñana<sup>1</sup>, José Luis Poveda-Andrés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Área del Medicamento, Hospital Universitari Politècnic La Fe, Valencia. España. <sup>2</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. España.

#### Autor para correspondencia

J. E. Megías Vericat  
Servicio de Farmacia, Área del Medicamento,  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe,  
Av. Fernando Abril Martorell, 106,  
46026 Valencia. España.

Correo electrónico:  
megias\_jua@gva.es

Recibido el 15 de junio de 2021;  
aceptado el 15 de julio de 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11766

#### Cómo citar este trabajo

Megías-Vericat JE, Bonanad-Boix S, Marqués-Miñana MR, Poveda-Andrés JL. Monitorización de factores de la coagulación en cirugía. Revisión sistemática. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S94-101

#### Resumen

**Objetivo:** El manejo de las cirugías en pacientes hemofílicos es complejo y requiere de un ajuste adecuado de los factores de coagulación para evitar complicaciones hemorrágicas y un consumo elevado. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los estudios farmacocinéticos publicados en cirugía en pacientes con hemofilia, las metodologías empleadas, las principales covariables farmacocinéticas y las recomendaciones de las guías clínicas.

**Método:** Se ha realizado una búsqueda estructurada sin restricciones de fecha ni idioma en Pubmed, Cochrane y Database of Abstracts of Reviews of Effects empleado los mismos términos de búsqueda: (*hemophilia or haemophilia*), *surgery* y (*pharmacokinetics or PK*).

**Resultados:** La búsqueda sistemática obtuvo 186 resultados, de los que seleccionamos 34 artículos. Muchos estudios analizaban el uso de perfusiones continuas con el objetivo de lograr niveles estables de factor VIII o IX y reducir el consumo global, aunque su empleo ha caído en desuso. Durante décadas las guías clínicas recomendaban realizar estudios farmacocinéticos completos previos a la cirugía (9-11 muestras), según los cuales se ajusta la dosis prequirúrgica, así como la velocidad de infusión en caso de perfusión continua basándose en el aclaramiento calculado. Otra aproximación es el empleo de modelos poblacionales farmacocinéticos, ajustando con un número más limitado de muestras. Estas estimaciones farmacocinéticas prequirúrgicas pierden validez tan pronto como se inicia un procedimiento quirúrgico, y tienen que ajustarse con niveles pico y valle periódicos. Además, las guías clínicas recomiendan, en función del

#### Abstract

**Objective:** The management of surgeries in patients with hemophilia is complex and requires adequate clotting factor adjustment to avoid bleeding complications and excessive factor consumption. The aim of this systematic review is to analyze the pharmacokinetic studies published on surgery in hemophilic patients, the methodologies used, the main pharmacokinetic covariates applied, and the recommendations made by clinical guidelines.

**Method:** A structured search was performed in Pubmed, the Cochrane Library, and the Database of Abstracts of Reviews of Effects using the search terms hemophilia (or haemophilia), surgery and pharmacokinetics (or PK). No date or language limits were established.

**Results:** The search yielded 186 results, from which 34 articles were selected. Many of these analyzed the use of continuous infusions with the aim of achieving stable factor VIII or IX levels and reducing overall factor consumption. However, continuous infusions have fallen into disuse. For decades, clinical guidelines have recommended the performance of comprehensive pharmacokinetic studies prior to surgery (9-11 samples). The clearance rate obtained is used to adjust the presurgical factor dose (or the infusion rate in case of continuous perfusion). Another approach is the use of population pharmacokinetic models, which allow adjustments to be made based on a more limited number of samples. However, the validity of these presurgical pharmacokinetic estimates ceases as soon as the surgical procedure is initiated, making it necessary to adjust the dose based on periodic peak and trough levels. In addition, depending on the

#### PALABRAS CLAVE

Cirugía; Farmacocinética; Factor VIII; Factor IX; Estimación bayesiana.

#### KEYWORDS

Surgery; Pharmacokinetics; Factor VIII; Factor IX; Bayesian inference.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

tipo de cirugía, mantener los niveles de factores VIII y IX por encima de los umbrales específicos durante periodos, por lo que resulta fundamental emplear la farmacocinética durante el proceso pre y postquirúrgico. En los últimos años se han desarrollado modelos poblacionales farmacocinéticos de factores VIII y IX específicos para cirugía. Las principales covariables de estos modelos son la edad, el grupo sanguíneo y el tipo de cirugía para el factor VIII, y la edad y el peso corporal para el factor IX.

**Conclusiones:** La farmacocinética puede permitir ajustar de forma individual y protocolizada las cirugías en pacientes hemofílicos. El desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales específicos para cirugía, incluyendo los factores de vida media extendida, permitirá optimizar estos tratamientos, con potencial reducción del consumo y las estancias hospitalarias.

## Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario infrecuente causado por una deficiencia en el factor VIII de la coagulación (FVIII) en la hemofilia A (HA) o el factor IX de la coagulación (FIX) en la hemofilia B (HB). Se asocia con la aparición espontánea de hemorragias articulares, a menudo recurrentes, que suelen provocar a largo plazo una artropatía degenerativa invalidante<sup>1</sup>. El tratamiento estándar en la hemofilia grave o moderada con fenotipo hemorrágico es la administración profiláctica del factor deficiente de forma regular y continuada para prevenir la presencia de sangrados y mejorar la calidad de vida<sup>2,3</sup>.

El uso de cualquier medición del nivel de actividad plasmática de FVIII/FIX post-infusión puede considerarse una aplicación básica de la farmacocinética (PK) al tratamiento de la hemofilia. Las tres situaciones donde se emplea más frecuentemente son: (i) la medición de los niveles pico y valle durante la profilaxis, (ii) la medición del pico y el valle en cirugía, o (iii) el índice de recuperación *in vivo* (IVR) y la semivida plasmática ( $t_{1/2}$ ) para guiar la inmunotolerancia en pacientes con inhibidores<sup>4</sup>.

Pese al uso generalizado de la profilaxis, es habitual la necesidad de cirugías ortopédicas, sobre todo en pacientes de mayor edad que no recibieron profilaxis primaria en su momento, y que en consecuencia han desarrollado artropatía hemofílica<sup>3</sup>. El manejo de este tipo de cirugías es complejo y requiere de un ajuste adecuado de la terapia de reemplazo para evitar complicaciones hemorrágicas. Además, debido al elevado coste de los factores de coagulación y a los consumos derivados de la cirugía, es recomendable el ajuste individualizado tanto desde una perspectiva terapéutica como económica<sup>4</sup>.

Históricamente se han empleado diferentes aproximaciones en el ajuste PK en cirugía. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los estudios de ajuste por PK publicados en cirugía en pacientes HA y HB, así como las metodologías empleadas, las principales covariables y las recomendaciones de las guías clínicas.

## Métodos

### Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Para llevar a cabo la búsqueda se emplearon los criterios de las revisiones sistemáticas y metaanálisis de las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) por dos revisores independientes (JEMV y SBB)<sup>5</sup>. Se realizó una búsqueda estructurada sin restricciones de fecha ni idioma en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane y Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Además, se realizó una búsqueda manual de las tablas de contenidos de las principales revistas científicas del campo de las coagulopatías. Se llevó a cabo una búsqueda secundaria a partir de las referencias reseñadas en los artículos ya seleccionados en la búsqueda primaria. No fue preciso contactar con expertos para identificar trabajos no recuperados en la revisión. La última búsqueda bibliográfica fue el 13 de abril de 2021. También se revisaron las últimas guías clínicas de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) y la World Federation of Hemophilia (WFH) para establecer los criterios empleados actualmente en los estudios PK en cirugía en pacientes con hemofilia.

Ambos autores realizaron la selección de estudios de forma independiente. En caso de desacuerdo, un tercer revisor decidió (MRM). Se emplearon los mismos términos de búsqueda en las diferentes bases de

datos: (*hemophilia or haemophilia*) and (*surgery*) and (*pharmacokinetics or PK*).

type of surgery, clinical guidelines recommend maintaining factor VIII and IX levels above specific thresholds for certain periods of time, which makes it essential to use pharmacokinetics during the pre- and post-surgical process. In recent years, specific factor VIII and factor IX pharmacokinetic population models have been developed for surgery. The main covariates of these population pharmacokinetic models are age, blood type, and type of surgery for factor VIII; and age and body weight for factor IX.

**Conclusions:** Pharmacokinetic estimation could allow individual and standardized intraoperative dose adjustments to be conducted in patients with hemophilia. The development of specific population pharmacokinetic models for surgery, including those based on extended half-life factors, will allow an optimization of current treatments, potentially reducing factor consumption and hospital stays.

datos: (*hemophilia or haemophilia*) and (*surgery*) and (*pharmacokinetics or PK*).

Los criterios de inclusión empleados fueron:

- Estudios que analizaron programas informáticos o aplicativos basados en modelos PK poblacionales (PopPK) para FVIII o FIX aplicados a cirugía.
- Estudios que analizaron un determinado FVIII o FIX en cirugía, realizando el ajuste de dosis basado en la PK previa.
- Estudios que analizaron el efecto de las covariables en la PK de los FVIII o FIX en cirugía.

Los criterios de exclusión incluyeron:

- Estudios que analizaron un determinado FVIII o FIX en cirugía, pero no especifican el empleo de la PK en los ajustes.
- Estudios que analizaron pacientes en situaciones especiales (pacientes con inhibidores).
- Estudios que analizaron otros factores de coagulación (factor de Von Willebrand, factor VII activado, factor XI, factor XIII, fibrinógeno, etc.).
- Estudios que analizaron terapias no sustitutivas (emicizumab).

A partir de los resultados obtenidos en la búsqueda primaria, se seleccionaron los artículos que cumplían los criterios de inclusión empleando su título y su resumen. A continuación, se realizó una selección secundaria a partir del artículo completo.

## Resultados

Nuestra búsqueda sistemática obtuvo 181 resultados de las bases de datos previamente descritas, así como 5 resultados identificados empleando otras fuentes (Figura 1). Tras la selección primaria quedaron un total de 41 citas para la lectura completa, seleccionándose finalmente 34 artículos que cumplían los criterios de inclusión. La concordancia en la selección de estudios entre los revisores fue excelente ( $\kappa = 0,98$ ). Los datos más relevantes de los estudios incluidos se resumen en la tabla 1.

## Principales tipos de estudios de farmacocinética

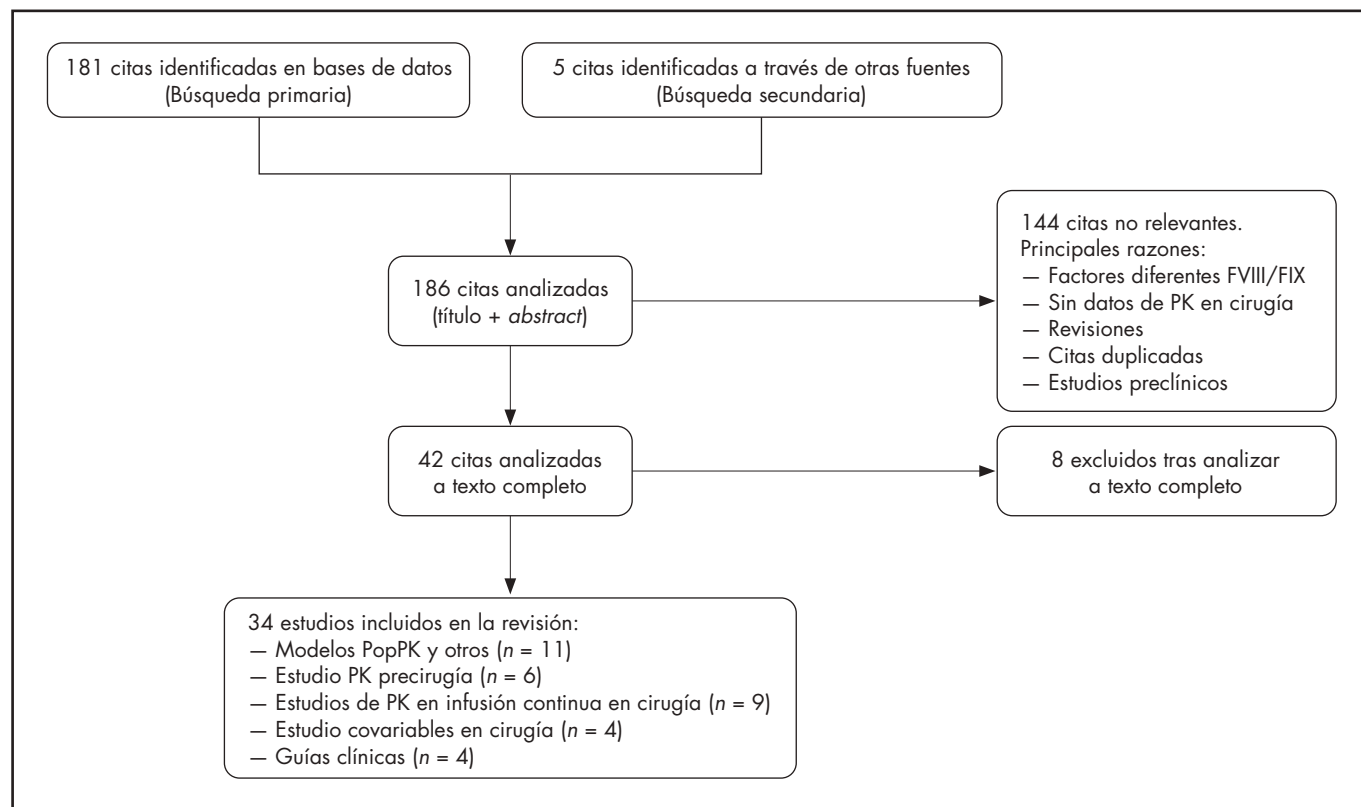
### Farmacocinética individual clásica

La PK tradicional estima los parámetros individuales a partir de los niveles del fármaco obtenidos en diferentes tiempos de muestreo secuencial y exhaustivo tras una dosis de producto, sin emplear modelos poblacionales. De acuerdo con las recomendaciones de la ISTH, la medición de la PK individual de los FVIII y FIX requiere de 9-11 muestras en pacientes adultos (4 en la fase de distribución y 5-7 en la fase de eliminación) y de al menos 5 muestras en niños<sup>6</sup>. Es necesario también un periodo de lavado de al menos cinco  $t_{1/2}$ . Requiere además de un gran compromiso por parte del paciente y la familia, debido al gran número de muestras y al tiempo necesario para realizar el proceso, lo que hace que sea muy difícil de aplicar en la práctica clínica. Este tipo de estudios suelen limitarse a los ensayos clínicos, con grupos pequeños y homogéneos de pacientes con hemofilia, donde se requiere una técnica de referencia sometida a un bajo error intrínseco.

### Farmacocinética poblacional. Estimación bayesiana

El análisis bayesiano es un procedimiento estadístico para el ajuste de los datos de un paciente a un modelo general propuesto con antelación.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la revisión y búsqueda sistemática. FVIII: factor VIII; FIX: factor IX; PK: farmacocinética; PopPK: modelos PK poblacionales.



**Tabla 1.** Estudios de farmacocinética en cirugía en hemofilia incluidos en la revisión sistemática

Estudio, año	Objetivo del estudio	N	Hemofilia	Parámetros PK	Covariables	Tiempos de muestreo	Tipo de farmacocinética
Kasper <i>et al.</i> (1985) <sup>7</sup>	Estudio PK retrospectivo	350	HA	$t_{1/2}$ , IVR	NA	2: predosis y 10 min post	Papel semilogarítmico
Ruffo <i>et al.</i> (1986) <sup>8</sup>	Desarrollo PopPK y método muestreo limitado	NA	HA	$t_{1/2}$ , Vd, Cl	Peso, edad y nivel basal FVIII	2: 3 y 9 h post	PopPK monocompartmental
Longo <i>et al.</i> (1985) <sup>9</sup>	Desarrollo nomograma para 3 concentraciones FVIII objetivo	20	HA	$t_{1/2}$ , Vd	Peso	1: 10 h post	PopPK monocompartmental <sup>B</sup>
Durisová <i>et al.</i> (1998) <sup>11</sup>	Desarrollo método de estimación PK	18	HA	Cl, AUC	Peso	9 (ISTH): predosis, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post	Método frecuencia-respuesta
Bolon-Larger <i>et al.</i> (2007) <sup>11</sup>	Desarrollo PopPK y método muestreo limitado	33	HA	$t_{1/2}$ , Vd, Cl	Peso, superficie corporal y nivel basal FVIII	2: 0,5 y 6-8 h post	PopPK bicompartmental
Martinowitz <i>et al.</i> (1992) <sup>13</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	24	HA	Cl	NA	9 (ISTH): predosis, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post	PopPK monocompartmental <sup>P</sup>
Hay <i>et al.</i> (1996) <sup>14</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	24	HA	$t_{1/2}$ , Cl, ratio eliminación	ND	ND	PopPK monocompartmental
Rochat <i>et al.</i> (1999) <sup>15</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	5	HA	$t_{1/2}$ , Vd, Cl, TMR	Peso	9 (ISTH): predosis, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post	PK individual
Martinowitz <i>et al.</i> (2009) <sup>16</sup>	Ensayo fase II de PK en perfusión continua	14	HA	$t_{1/2}$ , Vd, Cl, TMR, IVR, AUC	ND	9 (ISTH): predosis, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post	PK individual
Suzuki <i>et al.</i> (2017) <sup>17</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	34	HA	IVR, Cl	Índice de masa corporal y el tipo de FVIII	1: 70 h post	Empleo de fórmulas de IVR y Cl

**Tabla 1 (cont.).** Estudios de farmacocinética en cirugía en hemofilia incluidos en la revisión sistemática

Estudio, año	Objetivo del estudio	N	Hemofilia	Parámetros PK	Covariables	Tiempos de muestreo	Tipo de farmacocinética
Kremer Hovinga <i>et al.</i> (2018) <sup>18</sup>	Caso clínico FVIII EHL en perfusión continua	1	HA	$t_{1/2}$	NA	ND	PopPK (WAPPS-Hemo)
Schulman <i>et al.</i> (1999) <sup>19</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	10	HB	Cl	NA	ND	PK individual y fórmula de Cl
Hoots <i>et al.</i> (2003) <sup>20</sup>	Estudio de PK en perfusión continua	28	HB	$t_{1/2}$ , Vd, Cl, TMR, IVR, AUC	NA	10: predosis, 15 min, 1, 4, 8, 24, 48, 52, 72, 76 h post	PK individual
Suzuki <i>et al.</i> (2015) <sup>22</sup>	Comparar cinco diferentes métodos de cálculo Cl	7	HB	$t_{1/2}$ , Cl, IVR	NA	ND	PopPK, PK individual y fórmulas a partir AUC, distribución $t_{1/2}$ y $t_{1/2}$ terminal
Mahlangu <i>et al.</i> (2016) <sup>23</sup>	Estudio PK precirugía FVIII EHL (rFVIIIc)	21	HA	ND	NA	ND	PK individual
Brand <i>et al.</i> (2016) <sup>24</sup>	Estudio PK precirugía FVIII EHL (BAX 855)	15	HA	$t_{1/2}$ , Vd, Cl, TMR, IVR, AUC	NA	ND	PK individual
Gruppo <i>et al.</i> (2019) <sup>25</sup>	Estudio PK precirugía FVIII EHL (BAX 855)	21	HA	$t_{1/2}$ , Vd, Cl, TMR, IVR, AUC	NA	10: predosis, 15 min, 3, 9, 32, 56, 96 h post	PK individual
Négrier <i>et al.</i> (2016) <sup>26</sup>	Estudio PK precirugía FIX EHL (rIX-FP)	19	HB	ND	NA	ND	PK individual
Curtin <i>et al.</i> (2020) <sup>27</sup>	Estudio PK precirugía FIX EHL (rIX-FP)	21	HB	ND	NA	ND	PK individual
Powell <i>et al.</i> (2015) <sup>28</sup>	Estudio PK precirugía FIX EHL (rFIXc) y comparar con PopPK	12	HB	$t_{1/2}$ , Cl, IVR, tiempo hasta 1%	ND	ND	PopPK tricompartmental <sup>29</sup> (no específico de cirugía)
Hazendonk <i>et al.</i> (2015) <sup>30</sup>	Protocolo del ensayo OPTI-CLOT	NA	HA	ND	NA	NA	PopPK vs dosificación estándar
Hazendonk <i>et al.</i> (2016) <sup>31</sup>	Desarrollo PopPK	75 ADU 44 PED	HA	$t_{1/2}$ , Vd, Cl	Edad, grupo sanguíneo y tipo cirugía	ND	PopPK bicompartimental
Preijers <i>et al.</i> (2021) <sup>32</sup>	Validación y reajuste del PopPK <sup>31</sup> en PED	87 PED (206 en total)	HA	$t_{1/2}$ , Vd, Cl	Peso y edad	ND	PopPK bicompartimental <sup>31</sup>
Preijers <i>et al.</i> (2018) <sup>33</sup>	Desarrollo PopPK	82 AD 32 PED	HB	$t_{1/2}$ , Vd, Cl	Peso, edad y tipo de FIX	ND	PopPK tricompartmental
Collins <i>et al.</i> (2012) <sup>34</sup>	Desarrollo, validación PopPK N9-GP y comparar PK de rFIX, pdFIX y N9-GP	NA	HB	$t_{1/2}$ , Vd, Cl, nivel pico, nivel valle a los 3 y 7 días	ND	ND	PopPK bicompartimental (no específico de cirugía)
Simpson <i>et al.</i> (2019) <sup>36</sup>	Comparación PK de rFIXc y N9-GP	15	HB	ND	ND	14: predosis, 10, 30 min, 1, 3, 6, 8, 24, 48, 96, 144, 168, 192 y 240 h post	PopPK monocompartimental (N9-GP) y tricompartmental (rFIXc)
Preijers <i>et al.</i> (2019) <sup>38</sup>	Caso clínico paciente obeso	1	HA	Vd, Cl	Peso ideal	8 muestras (ND)	PopPK bicompartimental <sup>31</sup>
Van Moort <i>et al.</i> (2019) <sup>39</sup>	Caso clínico paciente con pérdida extrema de peso	1	HA	$t_{1/2}$ , Cl, IVR, tiempo hasta 1%	Peso ideal	ND	PopPK ajustada por peso ideal
White <i>et al.</i> (1995) <sup>40</sup>	Influencia de las covariables en el IVR	72	HB	IVR	Peso, edad y tipo de pdFIX	ND	Empleo de fórmulas de IVR
Hazendonk <i>et al.</i> (2016) <sup>41</sup>	Analizar predictores de infra y sobredosificación de FVIII	119	HA	Vd, Cl	Edad, grupo sanguíneo, tipo de cirugía, de FVIII y de perfusión	ND	PK individual

**Tabla 1 (cont.).** Estudios de farmacocinética en cirugía en hemofilia incluidos en la revisión sistemática

Estudio, año	Objetivo del estudio	N	Hemofilia	Parámetros PK	Covariables	Tiempos de muestreo	Tipo de farmacocinética
WFH <i>et al.</i> (2005) <sup>35</sup>	Guía clínica de la WFH 2005: niveles objetivo de FVIII/FIX en cirugía	NA	HA-HB	NA	NA	NA	NA
Srivastava <i>et al.</i> (2013) <sup>37</sup>	Guía clínica de la WFH 2013: niveles objetivo de FVIII/FIX en cirugía	NA	HA-HB	NA	NA	NA	NA
Srivastava <i>et al.</i> (2020) <sup>3</sup>	Guía clínica de la WFH 2020: niveles objetivo de FVIII/FIX en cirugía	NA	HA-HB	NA	NA	NA	NA
Iorio <i>et al.</i> (2017) <sup>43</sup>	Consenso Delphi para definir los niveles FVIII objetivo	NA	HA	NA	NA	NA	NA

ADU: pacientes adultos; AUC: área bajo la curva; BAX 855: ruriotocog alfa pegol; CI: aclaramiento plasmático; EHL: *extended half-life*; FVIII: factor VIII; FIX: factor FIX; HA: hemofilia A; IVR: índice de recuperación *in vivo*; N9-GP: nonacog beta pegol; NA: no aplicable; ND: no disponible; pdFIX: FIX plasmático; PED: pacientes pediátricos; PK: farmacocinética; PopPK: modelos poblacionales PK; rFIX: FIX recombinante; rFIXFc: efrrenonacog alfa; rFVIIIc: efmorotocog alfa; rIX-FP: albutreponacog alfa;  $t_{1/2}$ : semivida plasmática; TMR: tiempo medio residencia; Vd: volumen de distribución; WFH: World Federation of Haemophilia.

Utiliza la información experimental obtenida en el individuo (información individual) y la información conocida *a priori* sobre el comportamiento PK del fármaco en una población (información poblacional) con características fisiopatológicas similares a las del paciente. Si la información experimental individual es limitada, la influencia de los valores poblacionales es alta. En cambio, a medida que disponemos de más datos experimentales, la influencia poblacional se reduce. La PopPK estima los parámetros individuales sin la necesidad de practicar mediciones en todos los tiempos que así requería la PK clásica<sup>4</sup>.

#### Primeros estudios que analizan la metodología empleada para estimar la farmacocinética de FVIII/FIX en cirugía

Los primeros estudios de PK en hemofilia aplicados a cirugía se publicaron en los años 80<sup>7,9</sup>. Un estudio retrospectivo analizó la PK de 350 cirugías en pacientes con hemofilia A<sup>7</sup>. Se extraía una muestra predosis y otra a los 10 minutos postinfusión para calcular la  $t_{1/2}$  y el IVR. En 1986 se publicó el primer programa informático basado en un modelo PopPK aplicado a cirugía<sup>8</sup>, modificando modelos previos empleados en profilaxis<sup>10</sup>. Este modelo PopPK para FVIII empleaba un modelo monocompartmental no lineal, ya que asumía que la  $t_{1/2}$  del FVIII es más rápida durante el postoperatorio inmediato y que va disminuyendo progresivamente durante los siguientes días. Este modelo recomendaba obtener dos muestras a las 3 y 9 horas postinfusión. Posteriormente se construyó un nomograma a partir de los datos PK de 20 pacientes con HA sometidos a cirugía, que permitía predecir la dosificación de mantenimiento basándose en la concentración de FVIII a las 10 horas de la dosis de carga para tres concentraciones objetivo de FVIII en estado estacionario (30, 60 o 90 UI/dl)<sup>9</sup>.

Durisová *et al.* estimaron la PK del FVIII en cirugía empleando el método "frecuencia-respuesta", a partir de niveles de FVIII previos y posteriores a la cirugía, mientras que los modelos previos sólo tenían en cuenta los niveles postcirugía<sup>11</sup>. La gran complejidad del modelo, el no disponer de programas informáticos que facilitaran su empleo y la falta de ajuste en algunos pacientes hizo que su uso clínico fuera anecdótico.

Bolon-Larger *et al.* desarrollaron un PopPK empleando un modelo bicompartimental con NONMEM a partir de datos de 33 pacientes con HA<sup>12</sup>. De los diferentes tiempos de muestreo analizados, los que obtuvieron mayor precisión y menos sesgos fueron dos muestras obtenidas a las 0,5 y las 6 u 8 horas postinfusión. El peso, la superficie corporal y el nivel basal de FVIII fueron las covariables que influían en el volumen de distribución (Vd).

#### Estudios de farmacocinética en pacientes con perfusión continua en cirugía

El uso de la perfusión continua de factor (PC) en cirugía frente a perfusiones intermitentes se ha promovido con el objetivo de lograr niveles más estables de FVIII/FIX y reducir el consumo global, aunque su empleo

actualmente ha caído en desuso. Nuestra búsqueda ha detectado 8 estudios de empleo de PC en cirugía, 6 de ellos con FVIII<sup>3,18</sup> y 2 con FIX<sup>19,20</sup>. En estos estudios habitualmente se realizaba previamente a la cirugía una PK individualizada con 9 puntos empleando modelos no compartimentales para ajustar la dosificación, siguiendo las recomendaciones de la ISTH<sup>6</sup>. Estos estudios confirmaban que el aclaramiento (CI) se reduce en los primeros 5 días postcirugía, permitiendo a la PK ajustar las pautas y reducir los consumos. El empleo de PC con factores de vida media extendida (*extended half-life*, EHL) en cirugía sólo se ha reportado en un paciente tratado con efmorotocog alfa<sup>18</sup>, empleando WAPPS-Hemo<sup>®</sup> para estudiar la PK previa<sup>21</sup>.

Destaca un estudio de Suzuki *et al.* que compara cinco metodologías para calcular el CI de nonacog alfa en pacientes en PC<sup>22</sup>. El método a partir de IVR y distribución de  $t_{1/2}$  obtuvo valores de CI similares que el cálculo directo en PC, mientras que los CI calculados con la  $t_{1/2}$  terminal y AUC infraestimaban el CI. El modelo monocompartmental simulado también obtuvo buenas correlaciones.

#### Estudios de farmacocinética de nuevos FVIII/FIX en cirugía

Con la aparición de los nuevos factores EHL se han desarrollado diferentes estudios analizando la PK en cirugía, tanto para FVIII EHL<sup>23,25</sup> como FIX EHL<sup>26,28</sup>. La mayoría de estos estudios realizaron una PK individual no compartimental previa a la cirugía y estimaron los parámetros PK. La excepción es un estudio con efrrenonacog alfa (rFIXFc) que empleó el modelo PopPK elaborado en pacientes en profilaxis<sup>29</sup> y comparó los niveles estimados con los reales, mostrando una excelente correlación<sup>28</sup>.

#### Nuevos modelos PopPK en cirugía

El ensayo OPTICLOT se diseñó con el objetivo de crear un modelo PopPK de FVIII en cirugía y compararlo frente a la dosificación estándar<sup>30</sup>. Se desarrolló un modelo bicompartimental con NONMEM empleando datos de 140 cirugías de 75 pacientes adultos y 58 cirugías de 44 niños con HA<sup>31</sup>. Este PopPK tenía de covariables la edad, el grupo sanguíneo y el tipo de cirugía. Dicho modelo fue validado en una cohorte de 87 pacientes pediátricos, generando un nuevo modelo con un total 206 pacientes<sup>32</sup>. Este nuevo modelo mejoró significativamente las predicciones, pasando de una mediana de infraestimación de 17 UI/dl a una mediana de sobrestimación de 2 UI/dl. De forma similar se desarrolló un PopPK tricompartmental para FIX en cirugía con NONMEM empleando datos de 255 cirugías de 118 pacientes con HB<sup>33</sup>. El peso corporal, la edad y el tipo de FIX fueron las covariables principales.

Pocos estudios han comparado la PK en cirugía entre nuevos factores EHL comparándola frente a los factores de vida media estándar (SHL) u otros EHL. Destaca un estudio con nonacog beta pegol (N9-GP), que desarrolló un PopPK específico bicompartimental, y lo analizó en varios contextos frente al FIX recombinante (rFIX) y plasmático (pdFIX)<sup>34</sup>. En cirugía

realizaron simulaciones para comparar los regímenes de dosificación de N9-GP, rFIX y pdFIX para alcanzar los niveles objetivo de FIX marcados por la WFH (100-120 UI/dl precirugía, 40 UI/dl días 1-3; 30 UI/dl días 4-6; 20 UI/dl días 7-14 postcirugía)<sup>35</sup>. El empleo de N9-GP redujo respecto a rFIX y pdFIX el consumo en UI/kg un 80%, así como el número de infusiones (2 frente a 16).

Empleando los resultados de un ensayo clínico cruzado que compara las PK de los EHL de FIX, N9-GP y rFIXFc, se elaboraron modelos PopPK específicos para cirugía y tratamiento a demanda (mono y tricompartmental, respectivamente)<sup>36</sup>. Empleando dicho modelo se hicieron estimaciones en base a las recomendaciones de la WFH en cirugía<sup>37</sup>, obteniendo con N9-GP menor número de infusiones (67% y 55% en cirugía mayor y menor) y menor consumo (67% y 58% en cirugía mayor y menor).

**Efecto de las covariables en los PopPK en cirugía**

El modelo PopPK de FVIII desarrollado por OPTICLOT mostraba que el CI se reducía con la edad y se incrementaba un 26% en los pacientes del grupo sanguíneo O<sup>31</sup>. Además, se observó un descenso del 7% en el CI en las cirugías mayores frente a las menores. Dos casos clínicos de ajuste por PK en cirugía con FVIII concluyeron que el peso ideal es el recomendado tanto en pacientes obesos<sup>38</sup> como en pérdidas extremas de peso<sup>39</sup>.

El PopPK en FIX mostraba que el CI y el volumen de distribución en el compartimento central (V1) se incrementaban progresivamente con la edad y el peso corporal, estabilizándose a partir de los 20 años<sup>33</sup>. Los pacientes tratados con pdFIX mostraban menor CI y V1 que los tratados con rFIX (11% y 17%, respectivamente). De igual manera, se observó un 10% menos de V1 en pacientes con HB moderada frente a las HB graves.

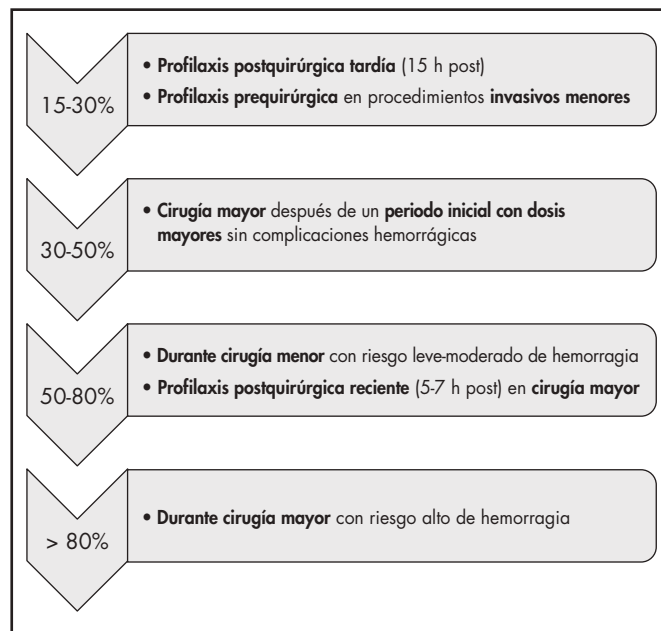
Otros estudios analizaron la influencia de covariables en la PK en cirugía. Un estudio pdFIX comparo el IVR antes y después de la cirugía, obteniendo una influencia en la dosificación en función de la edad, el peso y el tipo de pdFIX<sup>40</sup>. Un estudio retrospectivo analizó las variables que influían en el IVR y CI en PC de FVIII en cirugía, detectando diferencias en el CI en función del índice de masa corporal y el tipo de FVIII<sup>17</sup>.

Un estudio analizó los predictores de infra y sobredosificación de FVIII en 198 cirugías realizadas en 119 pacientes<sup>41</sup>. El grupo sanguíneo O y la cirugía mayor predictores de infradosificación, mientras que la sobredosificación se asoció al aumento de edad, al FVIII plasmático y a la perfusión intermitente. También asociaron el grupo sanguíneo O con mayores hemorragias.

**Niveles recomendados en cirugía en las guías clínicas**

Para asegurar el control del sangrado durante la cirugía, las guías clínicas recomiendan, en función del tipo de cirugía, mantener los niveles de FVIII/FIX por encima de los umbrales específicos durante periodos de tiempo concretos. Estas recomendaciones han ido modificándose con los años<sup>3,35,37</sup>, y en la tabla 2 se recogen recomendaciones de las últimas guías de la WFH<sup>3</sup>.

**Figura 2.** Niveles plasmáticos objetivo de factor VIII en cirugía. Adaptado de Lorio et al. 2017<sup>43</sup>.



Otra aproximación es la realizada por un consenso Delphi de expertos que redefinió los niveles plasmáticos objetivo de FVIII, sustituyendo el clásico nivel objetivo de 1 UI/dl por ocho niveles objetivo diferentes<sup>42</sup>. Cuatro de estos niveles objetivo hacen referencia a la cirugía, fijando umbrales en función del momento quirúrgico y la gravedad de cirugía (Figura 2).

De acuerdo con ello, en los pacientes con hemofilia sometidos a cirugía es habitual medir niveles pico a los 15-30 minutos de finalizar la infusión, así como niveles valle periódicos. También se propone realizar un estudio PK completo previo a la cirugía (9-11 muestras) o emplear PopPK con menor número de muestras, con el que se ajusta la dosis prequirúrgica, así como la velocidad de infusión en caso de PC basándose en el CI calculado<sup>3</sup>. Estas estimaciones PK prequirúrgicas tienen que ajustarse con niveles pico y valle periódicos durante la cirugía, y varios estudios empleando estos métodos han mostrado que los niveles de FVIII/FIX obtenidos están fuera del rango objetivo marcado, conduciendo a infra o sobredosificaciones<sup>41,43</sup>. Por esta razón, el grupo OPTICLOT está promoviendo el empleo de modelos PopPK específicos de cirugía para este tipo de ajustes<sup>31,33</sup>.

**Tabla 2.** Niveles pico de factores VIII y IX y duración del tratamiento recomendados en función del tipo de cirugía. Adaptado de Srivastava et al. 2020<sup>3</sup>

Tipo de cirugía	Hemofilia A				Hemofilia B			
	Patrón de dosis bajas		Patrón de dosis altas		Patrón de dosis bajas		Patrón de dosis altas	
	Nivel pico (UI/dl)	Duración del tratamiento (días)	Nivel pico (UI/dl)	Duración del tratamiento (días)	Nivel pico (UI/dl)	Duración del tratamiento (días)	Nivel pico (UI/dl)	Duración del tratamiento (días)
<b>Cirugía mayor</b>								
Precirugía	60-80		80-100		50-70		60-80	
	30-40	1-3	60-80	1-3	30-40	1-3	40-60	1-3
Postcirugía	20-30	4-6	40-60	4-6	20-30	4-6	30-50	4-6
	10-20	7-14	30-50	7-14	10-20	7-14	20-40	7-14
<b>Cirugía menor</b>								
Precirugía	40-80		50-80		40-80		50-80	
Postcirugía	20-50	1-5	30-80	1-5	20-50	1-5	30-80	1-5

## Discusión

El empleo de la PK en hemofilia se ha convertido en el nuevo estándar para ajustar la profilaxis gracias al desarrollo de modelos PopPK que requieren sólo de 2-3 muestras, en contraposición con los métodos tradicionales de cálculo directo y muestreo múltiple<sup>3,4</sup>. También se ha generalizado el uso de la PK para guiar los cambios de tratamiento entre factores SHL<sup>44</sup> o en los cambios de factores SHL a los nuevos factores EHL<sup>45,46</sup>. Sin embargo, mientras que para la profilaxis existen unas recomendaciones claras sobre los tiempos de muestreo para estimar la PK de FVIII y FIX<sup>47</sup>, en cirugía sigue sin existir un protocolo que indique las muestras óptimas para los estudios PK.

En cirugía mayor se han empleado con relativa frecuencia las PC, ya que evitan picos y valles y pueden ser ventajosas y más convenientes. Sin embargo, se requiere gran experiencia para el diseño de dosis, el uso de bombas específicamente diseñadas y el conocimiento de la estabilidad después de la reconstitución del FVIII o FIX particular dentro del dispositivo de infusión<sup>3</sup>. El empleo de la PC se ha asociado con menor CI, permitiendo reducir la dosificación y el consumo<sup>3</sup>, pero por estabilidad puede requerir recambios cada 12 horas o bolos adicionales para mantener niveles efectivos. Sólo se considera de utilidad en pacientes con HA o HB graves, ya que en pacientes leves el ajuste es más difícil, y también se ha encontrado relación con un mayor riesgo de generación de inhibidores<sup>48,49</sup>.

Existe mucho desconocimiento sobre la influencia de las covariables en la PK de FVIII y FIX en cirugía, a diferencia de su influencia más conocida en la PK durante la profilaxis. Esta incertidumbre es todavía mayor con los factores EHL, en los que hay pocos modelos PopPK disponibles en cirugía. Puede ser especialmente relevante el papel del espacio extravascular, en el que se acumula el FIX unido al colágeno, y cuya unión se ha sugerido que puede variar entre los diferentes FIX<sup>50</sup>. Esto provoca grandes diferencias en el Vd, alto para rFIXFc por su elevada distribución extravascular y menor para N9-GP, con influencia del modelo PK empleado, tricompartmental para rFIXFc<sup>29</sup> y monocompartmental para N9-GP<sup>51</sup>.

Como ocurre con todos los modelos de regresión, la precisión predictiva de un modelo PopPK depende de su uso en las mismas condiciones en las que fue desarrollado. Por ello, los estudios que han empleado modelos PopPK desarrollados en profilaxis sólo son válidos para la dosis requerir-

gica y fallan al hacer estimaciones en cirugía<sup>41,43</sup>. En los últimos años el grupo de estudio OPTICLOT ha desarrollado modelos PopPK para FVIII y FIX específicos para cirugía<sup>31,33</sup>. Además, están desarrollando un ensayo clínico aleatorizado que busca demostrar que el uso de estos modelos PopPK frente al enfoque clásico obtiene estimaciones más precisas, permitiendo una dosificación más eficiente y reduciendo tanto las complicaciones hemorrágicas como los consumos<sup>30</sup>. Modelos colaborativos como WAPPS-Hemo, diseñados para la profilaxis, podrían en un futuro cercano incorporar estos modelos aplicados a cirugía y facilitar su empleo en la práctica clínica<sup>21</sup>.

En conclusión, la PK puede permitir ajustar de forma individual y protocolizada no sólo el diseño de la profilaxis con tratamiento sustitutivo en pacientes con hemofilia, sino también el ajuste de la terapia para las cirugías. Todavía falta por definir el mejor modelo PopPK en cada caso, así como los tiempos más adecuados para los estudios PK. Además, el reciente desarrollo de factores EHL puede permitir diseñar protocolos quirúrgicos con un número menor de infusiones, alcanzando mejores niveles pico y valle con mayor protección frente al sangrado, y adicionalmente potenciales reducciones en el consumo y coste de las cirugías y de las estancias hospitalarias. El papel del farmacéutico en los equipos multidisciplinarios para el manejo de la PK en la unidad de coagulopatías congénitas ya es relevante y gracias a estos desarrollos está incrementando su protagonismo, convirtiéndose en una figura esencial.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

Queremos agradecer al grupo PKGen de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria por invitarnos a participar con este trabajo en el número especial sobre farmacoterapia personalizada en la práctica clínica.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;67:81-5. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.02.004
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44. DOI: 10.1056/NEJ-Moa067659
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
- Iorio A, Edginton AN, Blanchette V, Blatny J, Boban A, Cnossen M, et al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with Hemophilia A or B: Rationale and general considerations. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(3):535-48. DOI: 10.1002/rth2.12106
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. DOI: 10.1136/bmj.b2700
- Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J; the Factor VIII/ Factor IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. The design and analysis of pharmacokinetic studies of coagulation factors 2001 [Internet]; 2001 [consultado: 13/04/2021]. Disponible en: [https://www.isth.org/members/group\\_content\\_view.asp?group=100348&id=159244](https://www.isth.org/members/group_content_view.asp?group=100348&id=159244)
- Kasper CK, Boylen AL, Ewing NP, Luck JV Jr, Dietrich SL. Hematologic management of hemophilia A for surgery. *JAMA*. 1985;253(9):1279-83.
- Ruffo S, Messori A, Longo G, Maffucci M, Morfini M, Rossi-Ferrini P. A microcomputer program for individualizing factor VIII dosage in hemophilia patients undergoing major surgery. *Comput Methods Programs Biomed*. 1986;23(1):37-46. DOI: 10.1016/0169-2607(86)90078-7
- Longo G, Messori A, Morfini M, Baudo F, Ciavarella N, Cinotti S, et al. Evaluation of factor VIII pharmacokinetics in hemophilia-A subjects undergoing surgery and des-
- cription of a nomogram for dosing calculations. *Am J Hematol*. 1989;30(3):140-9. DOI: 10.1002/ajh.2830300305
- Ruffo S, Messori A, Grasela TH, Longo G, Donati-Cori G, Maffucci M, et al. A calculator program for clinical application of the Bayesian method of predicting plasma drug levels. *Comput Programs Biomed*. 1985;19(2-3):167-77. DOI: 10.1016/0010-468x(85)90008-x
- Durisová M, Dedík L, Bátorová A, Sakalová A, Hedera J. Pharmacokinetics of factor VIII in hemophilia A patients assessed by frequency response method. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998;20(3):217-26.
- Bolon-Larger M, Chamouard V, Bressolle F, Bouliou R. A limited sampling strategy for estimating individual pharmacokinetic parameters of coagulation factor VIII in patients with hemophilia A. *Ther Drug Monit*. 2007;29(1):20-6. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3180311384
- Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horowitzski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with hemophilia A. *Br J Haematol*. 1992;82(4):729-34. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1992.tb06951.x
- Hay CR, Doughty HI, Savidge GF. Continuous infusion of factor VIII for surgery and major bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7 Suppl 1:S15-9.
- Rochat C, McFadyen ML, Schwyzer R, Gillham A, Cruickshank A. Continuous infusion of intermediate-purity factor VIII in haemophilia A patients undergoing elective surgery. *Haemophilia*. 1999;5(3):181-6. DOI: 10.1046/j.1365-2516.1999.00309.x
- Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, Ravid B, Gorina E, Regan L, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(3):676-85. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01978.x
- Suzuki N, Hiraoka A, Kishimoto M, Kanematsu T, Ogawa M, Kiyoi H, et al. Retrospective analysis of in vivo recovery and clearance during continuous infusion of recombinant factor VIII products: a single-institution study. *Haemophilia*. 2017;23(2):215-21. DOI: 10.1111/hae.13082

18. Kremer Hovinga ICL, Schutgens REG, van der Valk PR, van Vulpen LFD, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K. Continuous infusion of extended half-life factor VIII (efmoroctocog alpha) for surgery in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(4):e280-3. DOI: 10.1111/hae.13557
19. Schulman S, Wallensten R, White B, Smith OP. Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous infusion in haemophilia patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 1999;5(2):96-100. DOI: 10.1046/j.1365-2516.1999.00284.x
20. Hoots WK, Leissing C, Stabler S, Schwartz BA, White G, Dasani H, *et al*. Continuous intravenous infusion of a plasma-derived factor IX concentrate (Mononine) in haemophilia B. *Haemophilia*. 2003;9(2):164-72. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2003.00721.x
21. Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, Navarro-Ruan T, McEneny-King A, Edginton AN, *et al*. Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo): Study Protocol. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(4):e239. DOI: 10.2196/resprot.6558
22. Suzuki N, Takedani H, Hirakawa A, Ushijima Y, Matsushita T. The features of clearance in recombinant factor IX (BeneFIX®). *Haemophilia*. 2015;21(5):702-7. DOI: 10.1111/hae.12672
23. Mahlangu JN, Ragni M, Gupta N, Rangarajan S, Klamroth R, Oldenburg J, *et al*. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2016;116(1):1-8. DOI: 10.1160/TH15-10-0780
24. Brand B, Gruppo R, Wynn TT, Griskevicius L, López Fernández MF, Chapman M, *et al*. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2016;22(4):e251-8. DOI: 10.1111/hae.12963
25. Gruppo R, López-Fernández MF, Wynn TT, Engl W, Sharkawy M, Tangada S. Perioperative haemostasis with full-length, PEGylated, recombinant factor VIII with extended half-life (rurioctocog alfa pegol) in patients with haemophilia A: Final results of a multicentre, single-arm phase III trial. *Haemophilia*. 2019;25(5):773-81. DOI: 10.1111/hae.13807
26. Nègrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, López-Fernández MF, Mahlangu J, *et al*. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 2016;22(4):e259-66. DOI: 10.1111/hae.12972
27. Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Nègrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. *Thromb Res*. 2020;188:85-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.02.011
28. Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, *et al*. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIX-Fc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol*. 2015;168(1):124-34. DOI: 10.1111/bjh.13112
29. Diao L, Li S, Ludden T, Gobburu J, Nestorov I, Jiang H. Population pharmacokinetic modelling of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIX-Fc) in patients with haemophilia B. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(5):467-77. DOI: 10.1007/s40262-013-0129-7
30. Hazendonk HC, van Moort I, Fijnvandraat K, Kruij MJ, Laros-van Gorkom BA, van der Meer FJ, *et al*. The "OPTI-CLOT" trial. A randomised controlled trial on perioperative Pharmacokinetic-guided dosing of CLOtting factor concentrate in haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2015;114(3):639-44. DOI: 10.1160/TH14-11-0925
31. Hazendonk H, Fijnvandraat K, Lock J, Driessens M, van der Meer F, Meijer K, *et al*. A population pharmacokinetic model for perioperative dosing of factor VIII in haemophilia A patients. *Haematologica*. 2016;101(10):1159-69. DOI: 10.3324/haematol.2015.136275
32. Preijers T, Liesner R, Hazendonk HCAM, Chowdary P, Driessens MHE, Hart DP, *et al*. Validation of a perioperative population factor VIII pharmacokinetic model with a large cohort of pediatric hemophilia A patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Apr 22. DOI: 10.1111/bcp.14864. Epub ahead of print.
33. Preijers T, Hazendonk HCAM, Liesner R, Chowdary P, Driessens MHE, Hart D, *et al*. Population pharmacokinetics of factor IX in hemophilia B patients undergoing surgery. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2196-207. DOI: 10.1111/jth.14292
34. Collins PW, Møss J, Knobe K, Groth A, Colberg T, Watson E. Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2305-12. DOI: 10.1111/jth.12000
35. Guidelines for the management of hemophilia (World Federation of Hemophilia). World Federation of Hemophilia website [Internet]; 2001 [consultado: 13/04/2021]. Disponible en: <http://illinoisaaop.org/wp-content/uploads/guidelines-Hemophilia-WHF-2005.pdf>
36. Simpson ML, Kulkarni R, Escuriola Ettingshausen C, Medom Meldgaard R, Cooper DL, Klamroth R. Population Pharmacokinetic Modeling Of On-Demand And Surgical Use Of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) And rFIX-Fc Based Upon The paradigm 7 Comparative Pharmacokinetic Study. *J Blood Med*. 2019;10:391-8. DOI: 10.2147/JBM.S217539
37. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, *et al*. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
38. Preijers T, Laros-van Gorkom BA, Mathôt RA, Cossen MH. Pharmacokinetic-guided dosing of factor VIII concentrate in a morbidly obese severe haemophilia A patient undergoing orthopaedic surgery. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1):bcr2018-226812. DOI: 10.1136/bcr2018-226812
39. Van Moort I, Bukkems LH, Nieuwenhuizen L, Cossen MH. Impact of extreme weight loss on factor VIII concentrate pharmacokinetics in haemophilia. *BMJ Case Rep*. 2021;14(4):e238036. DOI: 10.1136/bcr2020-238036
40. White GC 2nd, Shapiro AD, Kurczynski EM, Kim HC, Bergman GE. Variability of in vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrates in patients with hemophilia B. The Mononine Study Group. *Thromb Haemost*. 1995;73(5):779-84.
41. Hazendonk HC, Lock J, Mathôt RA, Meijer K, Peters M, Laros-van Gorkom BA, *et al*. Perioperative treatment of hemophilia A patients: blood group O patients are at risk of bleeding complications. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):468-78. DOI: 10.1111/jth.13242
42. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, *et al*. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia*. 2017;23:e170-9. DOI: 10.1111/hae.13215
43. Hazendonk HCAM, Preijers T, Liesner R, Chowdary P, Hart D, Keeling D, *et al*. Perioperative replacement therapy in haemophilia B: An appeal to "B" more precise. *Haemophilia*. 2018;24(4):611-8. DOI: 10.1111/hae.13469
44. Megias-Vericat JE, Bonanad S, Haya S, Cid AR, Marqués MR, Monte-Boquet E, *et al*. Cross-sectional comparative study of pharmacokinetics and efficacy between sucrose-formulated recombinant factor VIII (Kogenate®) and BAY 81-8973 (Kovaltry®) in patients with severe or moderate haemophilia A in prophylaxis. *Haemophilia*. 2019;25(3):e215-8. DOI: 10.1111/hae.13733
45. Pouplard C, Sattler L, Ryman A, Eschwege V, De Maistre E, Flaujac C, *et al*. Multicentre pharmacokinetic evaluation of rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa) in a real life and comparison with non-extended half-life FVIII concentrates. *Haemophilia*. 2020;26(2):282-9. DOI: 10.1111/hae.13946
46. Rodríguez López M, Megias Vericat JE, Albo López C, Bonanad S. Clinical, pharmacokinetic and economic analysis of the first switch to an extended half-life factor IX (albutrepenonacog alfa, rFIX-FP) in Spain. *BMJ Case Rep*. 2020;13(10):e234142. DOI: 10.1136/bcr-2019-234142
47. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15(12):2461-5. DOI: 10.1111/jth.13867
48. Von Auer CH, Oldenburg J, von Depka M, Escuriola-Ettingshausen C, Kurnik K, Lenk H, *et al*. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:498-505. DOI: 10.1196/annals.1361.094
49. Batorova A, Holme P, Gringeri A, Richards M, Hermans C, Allisent C, *et al*. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia*. 2012;18(5):753-9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02810.x
50. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, Rangarajan S, Young G, Morfini M; Pharmacokinetic (PK) Expert Working Group of the International Prophylaxis Study Group (the IPSG). Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1023-30. DOI: 10.1160/TH16-12-0942
51. Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Persson P, Clausen WHO, Kearney S, *et al*. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. *Haemophilia*. 2017;23(4):547-55. DOI: 10.1111/hae.13191





REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

## Monitoring coagulation factors during surgery. A systematic review

### Monitorización de factores de la coagulación en cirugía

Juan Eduardo Megías-Vericat<sup>1</sup> (ORCID 0000-0002-0369-5341),  
Santiago Bonanad-Boix<sup>2</sup> (ORCID 0000-0002-8390-8211),  
María Remedios Marqués-Miñana<sup>1</sup>, José Luis Poveda-Andrés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Hospital Universitari Politècnic La Fe, Valencia, Spain. <sup>2</sup>Hemostasis and Thrombosis Unit, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain.

**Author of correspondence**

J. E. Megías Vericat  
Servicio de Farmacia, Área del Medicamento,  
Hospital Universitari i Politècnic La Fe,  
Av. Fernando Abril Martorell, 106,  
46026 Valencia, Spain.

Email:  
megias\_jua@gva.es

Received 15 June 2021;

Accepted 15 July 2021.

DOI: 10.7399/fh.11766

**How to cite this paper**

Megías-Vericat JE, Bonanad-Boix S, Marqués-Miñana MR, Poveda-Andrés JL. Monitoring coagulation factors during surgery. A systematic review. *Farm Hosp.* 2021;45(Suppl 1):S94-101

### Abstract

**Objective:** The management of surgeries in patients with hemophilia is complex and requires adequate clotting factor adjustment to avoid bleeding complications and excessive factor consumption. The aim of this systematic review is to analyze the pharmacokinetic studies published on surgery in hemophilic patients, the methodologies used, the main pharmacokinetic covariates applied, and the recommendations made by clinical guidelines.

**Method:** A structured search was performed in Pubmed, the Cochrane Library, and the Database of Abstracts of Reviews of Effects using the search terms hemophilia (or haemophilia), surgery and pharmacokinetics (or PK). No date or language limits were established.

**Results:** The search yielded 186 results, from which 34 articles were selected. Many of these analyzed the use of continuous infusions with the aim of achieving stable factor VIII or IX levels and reducing overall factor consumption. However, continuous infusions have fallen into disuse. For decades, clinical guidelines have recommended the performance of comprehensive pharmacokinetic studies prior to surgery (9-11 samples). The clearance rate obtained is used to adjust the presurgical factor dose (or the infusion rate in case of continuous perfusion). Another approach is the use of population pharmacokinetic models, which allow adjustments to be made based on a more limited number of samples. However, the validity of these presurgical pharmacokinetic estimates ceases as soon as the surgical procedure is initiated, making it necessary to adjust the dose based on periodic peak and trough levels. In addition, depending on the

### Resumen

**Objetivo:** El manejo de las cirugías en pacientes hemofílicos es complejo y requiere de un ajuste adecuado de los factores de coagulación para evitar complicaciones hemorrágicas y un consumo elevado. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los estudios farmacocinéticos publicados en cirugía en pacientes con hemofilia, las metodologías empleadas, las principales covariables farmacocinéticas y las recomendaciones de las guías clínicas.

**Método:** Se ha realizado una búsqueda estructurada sin restricciones de fecha ni idioma en Pubmed, Cochrane y Database of Abstracts of Reviews of Effects empleado los mismos términos de búsqueda: (*hemophilia or haemophilia*), *surgery* y (*pharmacokinetics or PK*).

**Resultados:** La búsqueda sistemática obtuvo 186 resultados, de los que seleccionamos 34 artículos. Muchos estudios analizaban el uso de perfusiones continuas con el objetivo de lograr niveles estables de factor VIII o IX y reducir el consumo global, aunque su empleo ha caído en desuso. Durante décadas las guías clínicas recomendaban realizar estudios farmacocinéticos completos previos a la cirugía (9-11 muestras), según los cuales se ajusta la dosis quirúrgica, así como la velocidad de infusión en caso de perfusión continua basándose en el aclaramiento calculado. Otra aproximación es el empleo de modelos poblacionales farmacocinéticos, ajustando con un número más limitado de muestras. Estas estimaciones farmacocinéticas quirúrgicas pierden validez tan pronto como se inicia un procedimiento quirúrgico, y tienen que ajustarse con niveles pico y valle periódicos. Además, las guías clínicas recomiendan, en función del

### KEYWORDS

Surgery; Pharmacokinetics; Factor VIII; Factor IX; Bayesian inference.

### PALABRAS CLAVE

Cirugía; Farmacocinética; Factor VIII; Factor IX; Estimación bayesiana.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

type of surgery, clinical guidelines recommend maintaining factor VIII and IX levels above specific thresholds for certain periods of time, which makes it essential to use pharmacokinetics during the pre- and post-surgical process. In recent years, specific factor VIII and factor IX pharmacokinetic population models have been developed for surgery. The main covariates of these population pharmacokinetic models are age, blood type, and type of surgery for factor VIII; and age and body weight for factor IX.

**Conclusions:** Pharmacokinetic estimation could allow individual and standardized intraoperative dose adjustments to be conducted in patients with hemophilia. The development of specific population pharmacokinetic models for surgery, including those based on extended half-life factors, will allow an optimization of current treatments, potentially reducing factor consumption and hospital stays.

## Introduction

Hemophilia is an unusual hereditary hemorrhagic disorder caused by a deficiency in coagulation factor VIII (FVIII) in the case of hemophilia A or factor IX (FIX) in the case of hemophilia B. It is associated with the appearance of often recurrent joint bleeds which, in the long term, tend to result in a disabling degenerative arthropathy<sup>1</sup>. The standard of care for severe or moderate hemophilia with a hemorrhagic phenotype is regular and continuous prophylactic administration of the deficient factor to prevent the appearance of joint bleeds and preserve quality of life<sup>2,3</sup>.

Use of any of the techniques available to measure post-infusion FVIII/FIX activity in plasma can be considered a basic pharmacokinetic (PK) application in the treatment of hemophilia. Such techniques are typically applied in three different scenarios: (i) to measure peak and trough levels during prophylaxis; (ii) to measure peak and trough levels intraoperatively; or (iii) to measure in vivo recovery (IVR) and the plasma half-life ( $t_{1/2}$ ) of FVIII/FIX to assess immune tolerance in patients with inhibitors<sup>4</sup>.

Despite the widespread use of prophylaxis, especially those patients with advanced age who did not receive primary prophylaxis at the appropriate time and therefore developed hemophilic arthropathy, often require orthopedic surgery<sup>3</sup>. Management of these surgeries is often complex and requires titrating the replacement therapy to prevent hemorrhagic complications. Titration of the dose is advisable both from a therapeutic and an economic standpoint given the high intraoperative consumption of the replacement clotting factors and their high cost<sup>4</sup>.

Historically, different approaches have been used for PK adjustments during surgery. The purpose of this systematic review is to analyze the PK-based adjustment studies published on operated patients with hemophilia A and B, as well as the methodologies applied, the main covariates used, and the recommendations made by clinical guidelines.

## Methods

### Search for and selection of studies

The search was conducted by two independent reviewers (JEMV and SBB) based on the criteria used by the systematic reviews and meta-analyses of the PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses)<sup>5</sup>. A structured search with no date or language restrictions was carried out in Pubmed, the Cochrane Library and the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Moreover, a manual search was performed of the tables of contents of the leading scientific journals in the field of coagulopathies. A secondary search was also conducted, based on the references listed in the articles selected during the first literature search. It was not necessary to contact experts to identify articles not retrieved during the review. The last literature search was carried out on 13 April 2021. Additionally, a review was conducted of the latest clinical guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) and the World Federation of Hemophilia (WFH) to establish the criteria currently used in PK studies on hemophilic patients undergoing surgery.

The reviewers carried out the selection of studies independently. In case of disagreement, a third reviewer (MRM) was consulted. The same search terms were used across all databases: (*hemophilia or haemophilia*), (*surgery*) and (*pharmacokinetics or PK*).

tipo de cirugía, mantener los niveles de factores VIII y IX por encima de los umbrales específicos durante periodos, por lo que resulta fundamental emplear la farmacocinética durante el proceso pre y postquirúrgico. En los últimos años se han desarrollado modelos poblacionales farmacocinéticos de factores VIII y IX específicos para cirugía. Las principales covariables de estos modelos son la edad, el grupo sanguíneo y el tipo de cirugía para el factor VIII, y la edad y el peso corporal para el factor IX.

**Conclusiones:** La farmacocinética puede permitir ajustar de forma individual y protocolizada las cirugías en pacientes hemofílicos. El desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales específicos para cirugía, incluyendo los factores de vida media extendida, permitirá optimizar estos tratamientos, con potencial reducción del consumo y las estancias hospitalarias.

Inclusion criteria were as follows:

- Studies analyzing population PK modeling (PopPK) software or medical devices specific to surgical procedures where replacement FVIII or FIX were used.
- Studies analyzing a certain type of FVIII or FIX replacement therapy during surgery where dosages were titrated based on previous PK measurements.
- Studies analyzing the effect of the covariates on the PK of FVIII or FIX replacement therapies during surgery.

Exclusion criteria were as follows:

- Studies analyzing the use of a certain type of FVIII or FIX during surgery, but without stating whether PK information was used for dose titration.
- Studies analyzing patients in special situations (patients with inhibitors).
- Studies analyzing other clotting factors (Von Willebrand factor, activated factor VII, factor XI, factor XIII, fibrinogen, etc.).
- Studies analyzing non-factor replacement therapies (emicizumab).

The results of the primary search were used to select articles that met the inclusion criteria based on their title and abstract. Subsequently, a secondary selection was made based on the full articles.

## Results

The systematic search performed produced a total of 181 hits from the above mentioned databases; five hits were also obtained from the additional sources (Figure 1). As a result of the primary selection, a total of 41 citations were selected for full reading, with 34 of those eventually meeting the selection criteria. Concordance between the reviewers was excellent ( $\kappa = 0.98$ ). The most significant data from the different studies is summarized in table 1.

### Main types of PK studies

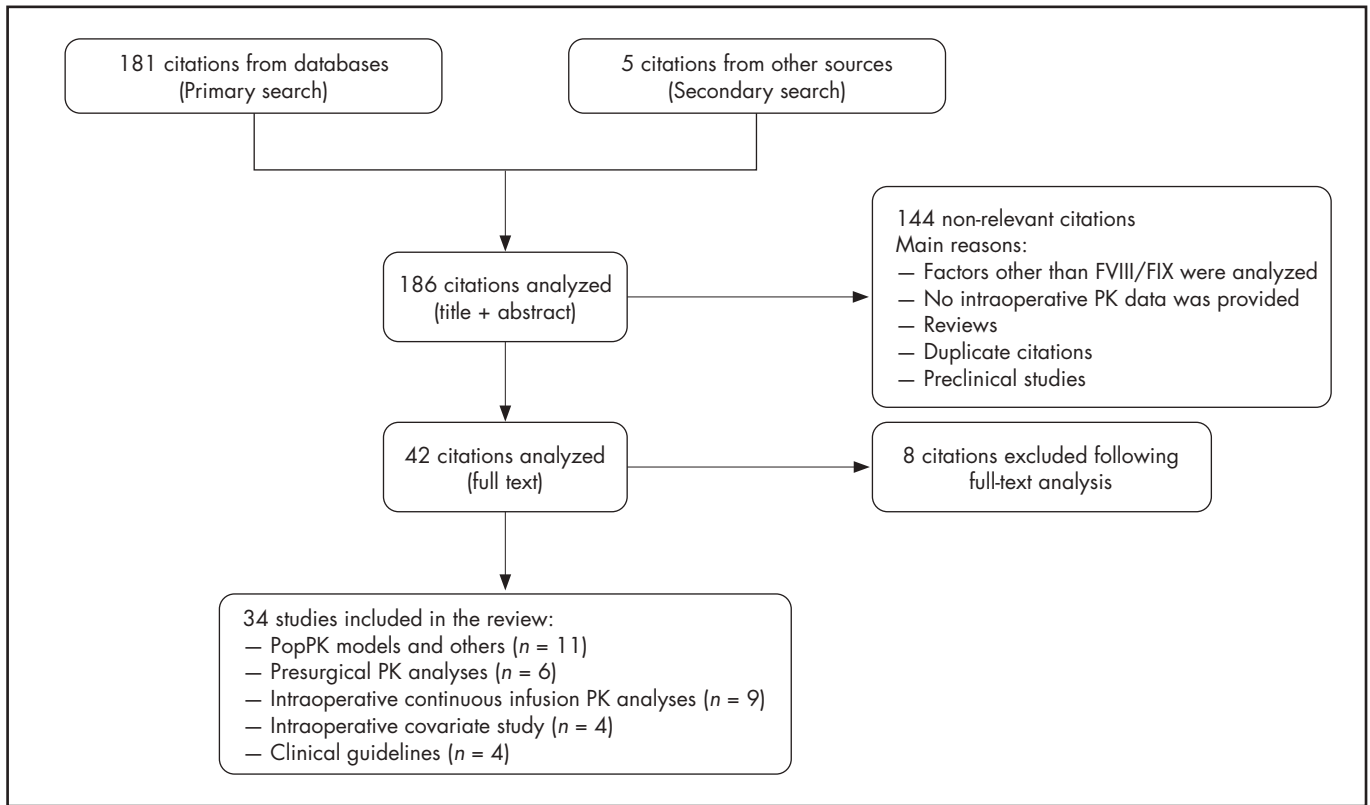
#### Traditional (individual) PK analyses

Traditional PK estimates individual parameters on the basis of the concentrations of the drug obtained at different sequential sample collections following administration of one dose of the replacement factor. No population-based models are used. According to the ISTH, measuring the individual pharmacokinetic profile of FVIII and FIX requires 9-11 adult patient samples (4 collected during the distribution phase and 5-7 during the excretion phase) and at least five samples in children<sup>6</sup>. A washout period of five  $t_{1/2}$  is also needed. The procedure also requires a firm commitment from the patient and their family given the large number of samples and the amount of time necessary, which makes its application difficult in clinical practice. These kinds of analyses are normally restricted to clinical trials that include small and homogeneous groups of hemophilic patients, where the reference technique selected must be subject to a low intrinsic error rate.

#### Population PK (PopPK) analyses. Bayesian estimation

Bayesian analysis is a statistical procedure used to adjust patient data to a previously proposed general model. It uses the experimental information obtained from the individual (individual information) plus the information known ex ante about a drug's performance in a given population (population-

**Figure 1.** Systematic review search process followed in this study. FVIII: factor VIII; FIX: factor IX; PK: pharmacokinetics.



**Table 1.** Pharmacokinetic studies on hemophilic patients undergoing surgery included in the systematic review

Study, year	Purpose of the study	N	Hemophilia	PK parameters	Covariates	Sampling times	Type of pharmacokinetics
Kasper <i>et al.</i> (1985) <sup>7</sup>	Retrospective PK study	350	HA	$t_{1/2}$ , IVR	NA	2: pre-dose & 10 min post-dose	Semilogarithmic role
Ruffo <i>et al.</i> (1986) <sup>8</sup>	Development of PopPK & limited sampling method	NA	HA	$t_{1/2}$ , Vd, clearance	Weight, age and baseline FVIII level	2: 3 & 9 h post-dose	Single-compartment PopPK
Longo <i>et al.</i> (1985) <sup>9</sup>	Development of nomogram for 3 target FVIII concentrations	20	HA	$t_{1/2}$ , Vd	Weight	1: 10 h post-dose	Single-compartment PopPK <sup>8</sup>
Durisová <i>et al.</i> (1998) <sup>11</sup>	Development of PK estimation method	18	HA	Clearance, AUC	Weight	9 (ISTH): pre-dose, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post-dose	Frequency-response method
Bolon-Larger <i>et al.</i> (2007) <sup>11</sup>	Development of PopPK & limited sampling method	33	HA	$t_{1/2}$ , Vd, clearance	Weight, body area and FVIII baseline level	2: 0,5 & 6-8 h post-dose	Two-compartment PopPK
Martinowitz <i>et al.</i> (1992) <sup>13</sup>	Continuous infusion PK study	24	HA	Clearance	NA	9 (ISTH): pre-dose, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post-dose	Single-compartment PopPK <sup>9</sup>
Hay <i>et al.</i> (1996) <sup>14</sup>	Continuous infusion PK study	24	HA	$t_{1/2}$ , clearance, clearance rate	Nav	NAv	Single-compartment PopPK
Rochat <i>et al.</i> (1999) <sup>15</sup>	Continuous infusion PK study	5	HA	$t_{1/2}$ , Vd, clearance, MRT	Weight	9 (ISTH): pre-dose, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post-dose	Individual PK
Martinowitz <i>et al.</i> (2009) <sup>16</sup>	Continuous infusion PK phase II trial	14	HA	$t_{1/2}$ , Vd, clearance, MRT, IVR, AUC	Nav	9 (ISTH): pre-dose, 15, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24 h post-dose	Individual PK
Suzuki <i>et al.</i> (2017) <sup>17</sup>	Continuous infusion PK study	34	HA	IVR, clearance	Body mass index and type of FVIII	1: 70 h post-dose	Use of IVR & clearance formulas

**Table 1 (cont.).** Pharmacokinetic studies on hemophilic patients undergoing surgery included in the systematic review

Study, year	Purpose of the study	N	Hemophilia	PK parameters	Covariates	Sampling times	Type of pharmacokinetics
Kremer Hovinga <i>et al.</i> (2018) <sup>18</sup>	Case study on continuous infusion of EHL FVIII products	1	HA	$t_{1/2}$	NA	NAv	PopPK (WAPPS-Hemo)
Schulman <i>et al.</i> (1999) <sup>19</sup>	Continuous infusion PK study	10	HB	Clearance	NA	NAv	Individual PK and clearance formula
Hoots <i>et al.</i> (2003) <sup>20</sup>	Continuous infusion PK study	28	HB	$t_{1/2}$ , Vd, clearance, MRT, IVR, AUC	NA	10: pre-dose, 15 min, 1, 4, 8, 24, 48, 52, 72, 76 h post-dose	Individual PK
Suzuki <i>et al.</i> (2015) <sup>22</sup>	Comparison of 5 different methods to calculate clearance	7	HB	$t_{1/2}$ , clearance, IVR	NA	NAv	PopPK, Individual PK and formulas based on AUC, $t_{1/2}$ distribution and terminal $t_{1/2}$
Mahlangu <i>et al.</i> (2016) <sup>23</sup>	Pre-surgical PK study on EHL FVIII (rFVIII-Fc)	21	HA	NAv	NA	NAv	Individual PK
Brand <i>et al.</i> (2016) <sup>24</sup>	Pre-surgical PK study on EHL FVIII (BAX 855)	15	HA	$t_{1/2}$ , Vd, clearance, MRT, IVR, AUC	NA	NAv	Individual PK
Gruppo <i>et al.</i> (2019) <sup>25</sup>	Pre-surgical PK study on EHL FVIII (BAX 855)	21	HA	$t_{1/2}$ , Vd, clearance, MRT, IVR, AUC	NA	10: pre-dose, 15 min, 3, 9, 32, 56, 96 h post-dose	Individual PK
Négrier <i>et al.</i> (2016) <sup>26</sup>	Pre-surgical PK study on EHL FVIII (rIX-FP)	19	HB	NAv	NA	Nav	Individual PK
Curtin <i>et al.</i> (2020) <sup>27</sup>	Pre-surgical PK study on EHL FVIII (rIX-FP)	21	HB	NAv	NA	Nav	Individual PK
Powell <i>et al.</i> (2015) <sup>28</sup>	Pre-surgical PK study on EHL FVIII (rFIX-Fc) & comparison with PopPK	12	HB	$t_{1/2}$ , clearance, IVR, time up to 1%	NAv	NAv	Three-compartment PopPK <sup>29</sup> (not surgery-specific)
Hazendonk <i>et al.</i> (2015) <sup>30</sup>	Protocol of the OPTI-CLOT trial	NA	HA	NAv	NA	NA	PopPK vs standard dosing
Hazendonk <i>et al.</i> (2016) <sup>31</sup>	Development of PopPK	75 ADU 44 PED	HA	$t_{1/2}$ , Vd, clearance	Age, blood type and type of surgery	NAv	Two-compartment PopPK
Preijers <i>et al.</i> (2021) <sup>32</sup>	Validation & readjustment of PopPK <sup>31</sup> in PED	87 PED (206 total)	HA	$t_{1/2}$ , Vd, clearance	Weight & age	NAV	Two-compartment PopPK <sup>31</sup>
Preijers <i>et al.</i> (2018) <sup>33</sup>	Desarrollo PopPK	82 AD 32 PED	HB	$t_{1/2}$ , Vd, clearance	Weight, age & type of FIX	NAV	Three-compartment PopPK
Collins <i>et al.</i> (2012) <sup>34</sup>	Development, validation of PopPK N9-GP and comparison of PK of rFIX, pdFIX & N9-GP	NA	HB	$t_{1/2}$ , Vd, clearance, peak level, trough level at 3 & 7 days	NAv	NAV	Two-compartment PopPK (not surgery-specific)
Simpson <i>et al.</i> (2019) <sup>36</sup>	Comparison of PK of rFIX-Fc & N9-GP	15	HB	NAv	NAv	14: pre-dose, 10, 30 min, 1, 3, 6, 8, 24, 48, 96, 144, 168, 192 & 240 h post-dose	Single-compartment PopPK (N9-GP) & three-compartment (rFIX-Fc)
Preijers <i>et al.</i> (2019) <sup>38</sup>	Case report on obese patient	1	HA	Vd, clearance	Ideal weight	8 samples (NAV)	Two-compartment PopPK <sup>31</sup>
Van Moort <i>et al.</i> (2019) <sup>39</sup>	Case report on patient with extreme weight loss	1	HA	$t_{1/2}$ , clearance, IVR, time up to 1%	Ideal weight	NAv	Ideal weight-adjusted PopPK
White <i>et al.</i> (1995) <sup>40</sup>	Influence of covariates on IVR	72	HB	IVR	Weight, age and type of pdFIX	NAv	Use of IVR formulas
Hazendonk <i>et al.</i> (2016) <sup>41</sup>	Analysis of FVIII under- and overdosing predictors	119	HA	Vd, clearance	Age, blood type, type of surgery, of FVIII and of perfusion	NAv	Individual PK

**Table 1 (cont.).** Pharmacokinetic studies on hemophilic patients undergoing surgery included in the systematic review

Study, year	Purpose of the study	N	Hemophilia	PK parameters	Covariates	Sampling times	Type of pharmacokinetics
WFH <i>et al.</i> (2005) <sup>35</sup>	WFH 2005 Clinical Guidelines: target FVIII/FIX levels during surgery	NA	HA-HB	NA	NA	NA	NA
Srivastava <i>et al.</i> (2013) <sup>37</sup>	WFH 2013 Clinical Guidelines: target FVIII/FIX levels during surgery	NA	HA-HB	NA	NA	NA	NA
Srivastava <i>et al.</i> (2020) <sup>3</sup>	WFH 2020 Clinical Guidelines: target FVIII/FIX levels during surgery	NA	HA-HB	NA	NA	NA	NA
Iorio <i>et al.</i> (2017) <sup>43</sup>	Delphi Consensus for defining target FVIII levels	NA	HA	NA	NA	NA	NA

ADU: adult patients; AUC: area under the curve; BAX 855: ruriococog alfa pegol; EHL: extended half-life; FVIII: factor VIII; FIX: factor FIX; HA: hemophilia A; IVR: *in vivo* recovery index; N9-GP: nonacog beta pegol; NA: not applicable; NAv: not available; pdFIX: plasma-derived FIX; PED: pediatric patients; PK: pharmacokinetics; PopPK: population PK models; rFIX: recombinant FIX; rFIXc: efrononacog alfa; rFVIIIc: efmorococog alfa; rIX-FP: albutrepenonacog alfa;  $t_{1/2}$ : half-life; MRT: mean residence time; Vd: distribution volume; WFH: World Federation of Haemophilia.

based information) whose physiopathological characteristics are similar to those of the patient under analysis. If experimental information is limited, the influence of population-based values will be high. However, the influence of population-based values decreases as more experimental data become available. PopPK is capable of estimating individual parameters without the need of the exhaustive sample collection required by traditional PK<sup>4</sup>.

#### Initial studies analyzing the methodology used to estimate the FVIII/FIX PK profile during surgery

The first few PK studies on hemophilic patients undergoing surgery were published in the 1980s<sup>7,9</sup>. At that time, a retrospective study analyzed the PK values obtained in 350 surgical procedures in patients with hemophilia A<sup>7</sup>. A pre-infusion sample was collected at baseline, followed by a post-infusion one at 10 minutes to calculate the  $t_{1/2}$  and IVR of the replacement factor. In 1986, Ruffo *et al.* published the first software ever based on a PopPK model applied to surgery<sup>8</sup>, modifying previous models used for prophylaxis<sup>10</sup>. The new PopPK, based on FVIII, used a non-linear single-compartment strategy that assumed that the  $t_{1/2}$  of FVIII peaked immediately after surgery and gradually decreased over the next few days. The model suggested obtaining two samples, one at 3 hours and the other at 9 hours post-infusion. Sometime later, a nomogram was put together based on the PK data from 20 patients with hemophilia A undergoing surgery, which allowed determination of the required maintenance dose on the basis of the FVIII concentration observed 10 hours after application of the loading dose for three target FVIII steady-state concentrations (30, 60 or 90 IU/dL)<sup>9</sup>.

Urišová *et al.* estimated the PK of FVIII intraoperatively by using the "frequency-response" method, based not only on post-surgical FVIII levels as previous models, but also considering pre-surgical FVIII concentrations<sup>11</sup>. The sheer complexity of the model combined with the lack of a software that facilitated its application and the failure to titrate the dose in some patients meant that the model was soon neglected.

Bolon-Larger *et al.* developed a two-compartment PopPK model using a non-linear mixed effects modeling (NONMEM) strategy based on data from 33 patients with hemophilia A<sup>12</sup>. Of the different samples analyzed, the ones exhibiting the greatest accuracy and the fewest biases were those obtained at 0.5 and at 6-8 hours post infusion. Body weight, body surface area, and the baseline FVIII concentration were the covariates with the greatest influence on the distribution volume (Vd).

#### PK studies in patients on continuous infusion undergoing surgery

Intraoperative use of continuous infusion (CI) of coagulation products was for some time promoted over intermittent injections with a view to achieving more stable levels of FVIII/FIX and reducing overall factor consumption.

However, continuous infusion has lately fallen into disuse. The literature search performed as part of this study detected 8 studies on the use of CI during surgery, 6 of which with FVIII<sup>13-18</sup> and 2 with FIX<sup>19,20</sup>. These studies usually included a preoperative individual PK analysis with nine sample collections and using non-compartmental models to titrate the dosage of the clotting factors, following the recommendations of the ISTH<sup>6</sup>. These studies confirmed that clearance decreases over the first five days post-op, making it possible to adjust the dosing schedule and reduce factor consumption. Use of CI with extended  $t_{1/2}$  factor (EHL) products during surgery was only reported in the case of one patient, who was being treated with efmorococog alfa<sup>18</sup>. In that case, WAPPS-Hemo<sup>®</sup> was used to analyze previous PK values<sup>21</sup>.

A study by Suzuki *et al.* compared five different methods for calculating the clearance of nonacog alfa in patients on CI<sup>22</sup>. The method, based on IVR and  $t_{1/2}$  distribution, obtained similar clearance rates as direct CI calculations, while clearance calculations using terminal  $t_{1/2}$  and AUC values underestimated the clearance rate. The simulated single-compartment model also obtained good correlations.

#### PK analyses of the new FVIII/FIX products used intraoperatively

The advent of the new EHL factor products has resulted in the performance of new research into the intraoperative behavior of PK, both for EHL FVIII<sup>23,25</sup> and FIX<sup>26,28</sup>. Most of these studies carry out a preoperative individual non-compartmental PK analysis to estimate the PK parameters. The exception is a study on efrononacog alfa (rFIXc) that used the PopPK model in patients on prophylaxis<sup>29</sup> and compared the estimated levels with the real-life levels, obtaining an excellent correlation between them<sup>28</sup>.

#### Use of new PopPK models during surgery

The OPTICLOT trial was designed to create a FVIII PopPK model for surgical use and compare it to the results of standard dosing<sup>30</sup>. A bicompartmental surgical model was developed using the NONMEM technique with data from 140 procedures on 75 adult patients and 58 procedures on 44 children with hemophilia A<sup>31</sup>. Covariates in this PopPK analysis included age, blood type and type of surgery. The model was validated through a cohort of 87 pediatric patients, and a new model comprising a total of 206 patients was generated<sup>32</sup>. This new model significantly improved the available predictions, with the estimation accuracy improving from a median underestimation of 17 IU/dL to a median overestimation of 2 IU/dL. Similarly, a three-compartment surgical PopPK analysis was developed using the NONMEM technique, with data from 255 procedures on 118 patients with hemophilia B<sup>33</sup>. Body weight, age and type of FIX were the main covariates.

Few studies have compared the PK values of the new EHL factors with those of standard  $t_{1/2}$  (SHL) factors or other EHL factors during surgery.

Noteworthy among them is a study on nonacog beta pegol (N9-GP). The authors developed a specific bicompartimental PopPK and analyzed its performance in different scenarios against recombinant FIX (rFIX) and plasma-derived FIX (pdFIX)<sup>34</sup>. Intraoperative simulations were carried out to compare the dosing regimens of N9-GP, rFIX and pdFIX needed to achieve the target FIX levels established by the WFH (100-120 IU/dL pre-op, 40 IU/dL at days 1-3; 30 IU/dL at days 4-6; and 20 IU/dL at 7-14 post-op)<sup>35</sup>. Use of N9-GP, as measured in IUs/kg, was 80% lower than that of rFIX and pdFIX; the number of infusions required was also lower (2 vs.16).

With the help of the results of a cross-sectional clinical trial comparing the PK of EHL FIX products with that of N9-GP and rFIXc, specific PopPK (single- and three-compartment, respectively) models were designed for surgical and on-demand applications<sup>36</sup>. The model was used to make estimations on the basis of the recommendations of the WFH for factor administration during surgery<sup>37</sup>, with N9-GP requiring the lowest number of infusions (67% and 55% in major and minor surgery, respectively) and the lowest product consumption (67% and 58% in major and minor surgery, respectively).

#### Effect of co-variables on PopPK values during surgery

The FVIII PopPK model developed under the OPTICLOT trial showed that clearance decreased with age and was 26% higher in patients with blood type O<sup>31</sup>. Moreover, a 7% decrease in clearance was observed in major surgeries as compared with minor ones. Two case reports on PK-based FVIII dose titration during surgery concluded that the recommended weight is the ideal body weight both for obese patients<sup>38</sup> and in cases of extreme weight loss<sup>39</sup>.

FIX PopPK showed that clearance and the distribution volume in the central compartment (V1) grew gradually with age and increasing body weight until the age of 20<sup>33</sup>. Patients treated with pdFIX showed lower clearance and V1 levels than those treated with rFIX (11% and 17%, respectively). Similarly, V1 in patients with moderate hemophilia B was 10% lower than in those with severe hemophilia B.

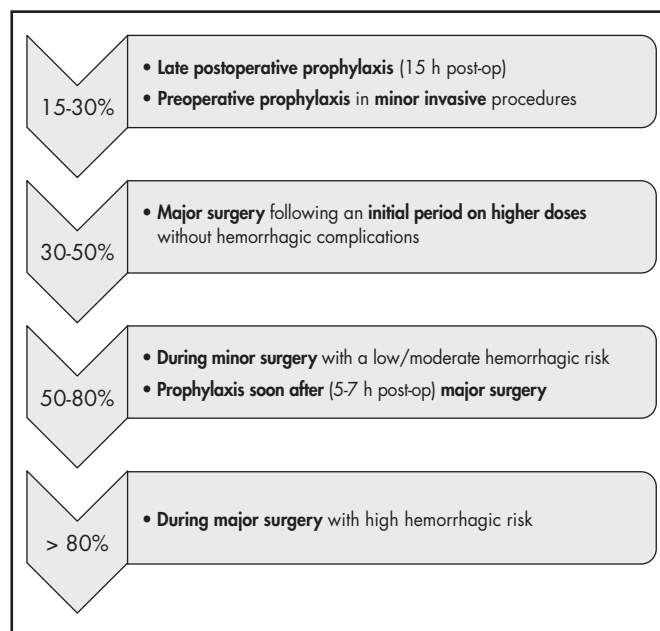
Other studies analyzed the influence of the covariates on PK during surgery. A study on pdFIX compared IVR before and after surgery and demonstrated an age, weight and pdFIX type-dependent effect on dosing<sup>40</sup>. A retrospective study analyzed the variables that influenced IVR and clearance in patients on CI of FVIII during surgery and detected differences in the clearance rate depending on the subjects' body mass index and the type of FVIII used<sup>17</sup>.

Another study analyzed the factors capable of predicting FVIII under- and overdosing in 198 surgeries on 119 patients<sup>41</sup>. Blood type O and major surgery turned out to be predictors of overdosing, while underdosing was associated with increasing age, plasma-derived FVIII and intermittent infusion. Blood type O was also associated with an increased bleeding rate.

#### Intraoperative factor concentrations recommended by clinical guidelines

To ensure bleeding control during surgery, the clinical guidelines recommend maintaining FVIII/FIX levels above specific thresholds for specific time

**Figure 2.** Target intraoperative FVIII plasma levels. Adapted from Iorio et al. 2017<sup>43</sup>.



periods. Exact target levels will depend on the type of surgery performed. These recommendations have undergone certain changes over time<sup>3,35,37</sup>. Table 2 contains the recommendations of the latest WFH guidelines<sup>3</sup>.

Another approach is the one followed by the Delphi expert consensus, which redefined the target plasma levels of FVIII, replacing the traditional target level of 1 IU/dL by 8 different target levels<sup>42</sup>. Four of these target levels are related to surgery, with thresholds being established depending on the different surgical stages and the complexity of the surgery (Figure 2).

Against this background, hemophilic patients undergoing surgery should have their peak levels measured 15-30 minutes after the replacement factor has been infused; trough levels should also be regularly measured. It has also been suggested that a full preoperative PK or a PopPK analysis be conducted. The former would require a larger number of samples (9-11) than the latter to adjust the preoperative dose and, if needed, the continuous infusion rate, based on the calculated clearance rate<sup>3</sup>. These preoperative PK estimations must be adjusted during surgery by regularly measuring peak and trough factor concentrations. Several studies have shown that the FVIII/FIX concentrations obtained with this method tend to fall outside the established

**Table 2.** Recommended peak FVIII/FIX levels and length of treatment depending on type of surgery.

Adapted from Srivastava et al. 2020<sup>3</sup>

Type of surgery	Hemophilia A				Hemophilia B			
	Low-dose pattern		High-dose pattern		Low-dose pattern		High-dose pattern	
	Peak level (IU/dL)	Length of treatment (days)	Peak level (IU/dL)	Length of treatment (days)	Peak level (IU/dL)	Length of treatment (days)	Peak level (IU/dL)	Length of treatment (days)
<b>Major surgery</b>								
Preoperative	60-80		80-100		50-70		60-80	
	30-40	1-3	60-80	1-3	30-40	1-3	40-60	1-3
Postoperative	20-30	4-6	40-60	4-6	20-30	4-6	30-50	4-6
	10-20	7-14	30-50	7-14	10-20	7-14	20-40	7-14
<b>Minor surgery</b>								
Preoperative	40-80		50-80		40-80		50-80	
Postoperative	20-50	1-5	30-80	1-5	20-50	1-5	30-80	1-5

target range, leading to under- or overdosing<sup>41,43</sup>. This is the reason why the OPTICLOT group is promoting the use of surgery-specific PopPK models to make these kinds of adjustments<sup>31,33</sup>.

## Discussion

PK has become a new tool to adjust prophylactic treatment in hemophilic patients. Thanks to the fact that PopPK, unlike traditional direct calculation and multiple sampling methods, requires only 2-3 samples<sup>3,4</sup>, PK has now become widely used, among other things, to manage changes between SHL clotting factors<sup>44</sup> or between SHL factors and the new EHL ones<sup>45,46</sup>. Nonetheless, while clear recommendations have been published concerning the sampling times required to estimate the PK of FVIII and FIX used prophylactically<sup>47</sup>, there is still no standard concerning the optimal number of samples required for PK analyses performed during surgery.

CI is commonly used in major surgery given the convenience it provides by preventing peaks and troughs. However, its drawbacks include the high level of expertise required to appropriately design the required dose, the need to use specifically designed pumps, and the need to determine the stability of FVIII or FIX concentrations after reconstitution within the infusion device<sup>3</sup>. Use of CI has been associated with lower clearance rates, which allow a reduction of the dose and of factor consumption as a whole<sup>3</sup>. Nevertheless, stability issues may require changes every 12 hours or additional bolus injections to ensure effective circulating clotting factor levels. The technique is nowadays only considered useful in patients with severe hemophilia A or B, as in patients with milder phenotypes dosage titration tends to be more difficult. Moreover, CI has been related with a higher risk of inhibitor development in these patients<sup>48,49</sup>.

Although the role of covariates of FVIII and FIX PK in prophylaxis is well understood, many knowledge gaps still exist regarding their influence during surgery. The uncertainty is even greater when it comes to EHL factors, for which few PopPK models are available for the surgical setting. The role of the extravascular space may be particularly important as that space is the site at which FIX accumulates and binds to collagen. The strength of this bond is believed to vary across the different types of FIX<sup>50</sup>, which leads to a higher Vd for rFIXFc given its broad extravascular distribution and to a lower Vd for N9-GP, depending on the PK model employed; Vd is three-compartmental for rFIXFc<sup>29</sup> and single-compartmental for N9-GP<sup>51</sup>.

## Bibliography

- Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;67:81-5. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.02.004
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44. DOI: 10.1056/NEJMoa067659
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
- Iorio A, Edginton AN, Blanchette V, Blatny J, Boban A, Cnossen M, et al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with Hemophilia A or B: Rationale and general considerations. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(3):535-48. DOI: 10.1002/rth2.12106
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. DOI: 10.1136/bmj.b2700
- Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J, the Factor VIII/ Factor IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. The design and analysis of pharmacokinetic studies of coagulation factors 2001 [Internet]; 2001 [accessed: 04/13/2021]. Available at: [https://www.isth.org/members/group\\_content\\_view.asp?group=100348&id=159244](https://www.isth.org/members/group_content_view.asp?group=100348&id=159244)
- Kasper CK, Boylen AL, Ewing NP, Luck JV Jr, Dietrich SL. Hematologic management of hemophilia A for surgery. *JAMA*. 1985;253(9):1279-83.
- Ruffo S, Messori A, Longo G, Matucci M, Morfini M, Rossi-Ferrini P. A microcomputer program for individualizing factor VIII dosage in hemophilia patients undergoing major surgery. *Comput Methods Programs Biomed*. 1986;23(1):37-46. DOI: 10.1016/0169-2607(86)90078-7
- Longo G, Messori A, Morfini M, Baudo F, Ciavarella N, Cinotti S, et al. Evaluation of factor VIII pharmacokinetics in hemophilia-A subjects undergoing surgery and description of a nomogram for dosing calculations. *Am J Hematol*. 1989;30(3):140-9. DOI: 10.1002/ajh.2830300305
- Ruffo S, Messori A, Grasela TH, Longo G, Donati-Cori G, Matucci M, et al. A calculator program for clinical application of the Bayesian method of predicting plasma drug levels. *Comput Programs Biomed*. 1985;19(2-3):167-77. DOI: 10.1016/0010-468x(85)90008-x
- Durisová M, Dedík L, Bátorová A, Sakalová A, Hedera J. Pharmacokinetics of factor VIII in hemophilia A patients assessed by frequency response method. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998;20(3):217-26.
- Bolon-Larger M, Chamouard V, Bressolle F, Bouliou R. A limited sampling strategy for estimating individual pharmacokinetic parameters of coagulation factor VIII in patients with hemophilia A. *Ther Drug Monit*. 2007;29(1):20-6. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3180311384
- Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horowitzski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1992;82(4):729-34. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1992.tb06951.x
- Hay CR, Doughty HI, Savidge GF. Continuous infusion of factor VIII for surgery and major bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7 Suppl 1:S15-9.
- Rochat C, McFadyen ML, Schwyzer R, Gillham A, Cruickshank A. Continuous infusion of intermediate-purity factor VIII in patients with haemophilia undergoing elective surgery. *Haemophilia*. 1999;5(3):181-6. DOI: 10.1046/j.1365-2516.1999.00309.x
- Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, Ravid B, Gorina E, Regan L, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(3):676-85. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01978.x

As is the case with all regression models, a PopPK model's predictive precision depends on it being used in the same conditions as it was developed. For that reason, studies using PopPK models developed in the context of prophylaxis are only valid for the preoperative dose and fail when it comes to making estimations during the procedure<sup>41,43</sup>. The OPTICLOT group has in the last few years developed surgery-specific PopPK models for FVIII and FIX<sup>31,33</sup>. They are furthermore conducting a randomized clinical trial in order to show that PopPK models provide more precise estimations than traditional approaches, permitting more effective dosing and minimizing hemorrhagic complications and overall factor consumption<sup>30</sup>. Prophylaxis-specific collaborative models such as WAPPS-Hemo could in the near future incorporate these surgery-based approaches and facilitate their use in clinical practice<sup>21</sup>.

In short, la PK may allow an individualized and standardized adjustment not only of the design of replacement factor prophylaxis but also of the surgical administration of clotting factors during surgery. There still remains to define the best suited PopPK model for each case as well as the most appropriate sampling times for PK analyses. In addition, the recent development of EHL clotting factors may result in the design of surgical protocols with fewer infusions, which would allow a reduction in the bleeding risk associated to peak and trough levels, in the consumption of clotting factors and thereby in the overall cost of surgical procedures and in the patients' hospital stay. Significant as it already is, the contribution of pharmacists to multidisciplinary teams dedicated to the management of PK within the Congenital Coagulopathies Unit will become even more decisive thanks to the new developments discussed in this study. Indeed, pharmacists could become a key figure in the management of these patients.

## Funding

No funding.

## Acknowledgements

The authors would like to thank SEFH's PKGen Group for inviting them to contribute to the Revista's Special Issue on personalized drug therapy in clinical practice.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

17. Suzuki N, Hirakawa A, Kishimoto M, Kanematsu T, Ogawa M, Kiyoi H, *et al*. Retrospective analysis of in vivo recovery and clearance during continuous infusion of recombinant factor VIII products: a single-institution study. *Haemophilia*. 2017;23(2):215-21. DOI: 10.1111/hae.13082
18. Kremer Hovinga ICL, Schutgens REG, van der Valk PR, van Vulpén IFD, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K. Continuous infusion of extended half-life factor VIII (efmoroctocog alpha) for surgery in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(4):e280-3. DOI: 10.1111/hae.13557
19. Schulman S, Wallensten R, White B, Smith OP. Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous infusion in haemophilia patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 1999;5(2):96-100. DOI: 10.1046/j.1365-2516.1999.00284.x
20. Hoots WK, Leissing C, Stabler S, Schwartz BA, White G, Dasani H, *et al*. Continuous intravenous infusion of a plasma-derived factor IX concentrate (Mononine) in haemophilia B. *Haemophilia*. 2003;9(2):164-72. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2003.00721.x
21. Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, Navarro-Ruan T, McEneny-King A, Edginton AN, *et al*. Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hema): Study Protocol. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(4):e239. DOI: 10.2196/resprot.6558
22. Suzuki N, Takedani H, Hirakawa A, Ushijima Y, Matsushita T. The features of clearance in recombinant factor IX (BeneFIX®). *Haemophilia*. 2015;21(5):702-7. DOI: 10.1111/hae.12672
23. Mahlangu JN, Ragni M, Gupta N, Rangarajan S, Klamroth R, Oldenburg J, *et al*. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2016;116(1):1-8. DOI: 10.1160/TH15-10-0780
24. Brand B, Gruppo R, Wynn TT, Grisevicius L, López Fernández MF, Chapman M, *et al*. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2016;22(4):e251-8. DOI: 10.1111/hae.12963
25. Gruppo R, López-Fernández MF, Wynn TT, Engl W, Sharkawy M, Tangada S. Perioperative haemostasis with full-length, PEGylated, recombinant factor VIII with extended half-life (rurioctocog alfa pegol) in patients with haemophilia A: Final results of a multicentre, single-arm phase III trial. *Haemophilia*. 2019;25(5):773-81. DOI: 10.1111/hae.13807
26. Négrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, López-Fernández MF, Mahlangu J, *et al*. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 2016;22(4):e259-66. DOI: 10.1111/hae.12972
27. Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Négrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. *Thromb Res*. 2020;188:85-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.02.011
28. Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, *et al*. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rIX-Fc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol*. 2015;168(1):124-34. DOI: 10.1111/bjh.13112
29. Diao L, Li S, Ludden T, Gobburu J, Nestorov I, Jiang H. Population pharmacokinetic modelling of recombinant factor IX Fc fusion protein (rIX-Fc) in patients with haemophilia B. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(5):467-77. DOI: 10.1007/s40262-013-0129-7
30. Hazendonk HC, van Moort I, Fijnvandraat K, Kruip MJ, Laros-van Gorkom BA, van der Meer FJ, *et al*. The "OPTI-CLOT" trial. A randomised controlled trial on perioperative Pharmacokinetic-guided dosing of CLOTTing factor concentrate in haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2015;114(3):639-44. DOI: 10.1160/TH14-11-0925
31. Hazendonk H, Fijnvandraat K, Lock J, Driessens M, van der Meer F, Meijer K, *et al*. A population pharmacokinetic model for perioperative dosing of factor VIII in haemophilia A patients. *Haematologica*. 2016;101(10):1159-69. DOI: 10.3324/haematol.2015.136275
32. Preijers T, Liesner R, Hazendonk HCAM, Chowdary P, Driessens MHE, Hart DP, *et al*. Validation of a perioperative population factor VIII pharmacokinetic model with a large cohort of pediatric hemophilia A patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Apr 22. DOI: 10.1111/bcp.14864. Epub ahead of print.
33. Preijers T, Hazendonk HCAM, Liesner R, Chowdary P, Driessens MHE, Hart D, *et al*. Population pharmacokinetics of factor IX in haemophilia B patients undergoing surgery. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2196-207. DOI: 10.1111/jth.14292
34. Collins PV, Møss J, Knobe K, Groth A, Colberg T, Watson E. Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2305-12. DOI: 10.1111/jth.12000
35. Guidelines for the management of hemophilia (World Federation of Hemophilia). World Federation of Hemophilia website [Internet]; 2001 [accessed: 04/13/2021]. Available at: <http://illinoisap.org/wp-content/uploads/guidelines-Hemophilia-WHF-2005.pdf>
36. Simpson ML, Kulkarni R, Escuriola Ettingshausen C, Medom Meldgaard R, Cooper DL, Klamroth R. Population Pharmacokinetic Modeling Of On-Demand And Surgical Use Of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) And rIXFc Based Upon The paradigm 7 Comparative Pharmacokinetic Study. *J Blood Med*. 2019;10:391-8. DOI: 10.2147/JBM.S217539
37. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Ilinas A, *et al*. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
38. Preijers T, Laros-van Gorkom BA, Mathôt RA, Cnossen MH. Pharmacokinetic-guided dosing of factor VIII concentrate in a morbidly obese severe haemophilia A patient undergoing orthopaedic surgery. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1):bcr2018-226812. DOI: 10.1136/bcr2018-226812
39. Van Moort I, Bukkems LH, Nieuwenhuizen L, Cnossen MH. Impact of extreme weight loss on factor VIII concentrate pharmacokinetics in haemophilia. *BMJ Case Rep*. 2021;14(4):e238036. DOI: 10.1136/bcr2020-238036
40. White GC 2nd, Shapiro AD, Kurczynski EM, Kim HC, Bergman GE. Variability of in vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrates in patients with hemophilia B. The Mononine Study Group. *Thromb Haemost*. 1995;73(5):779-84.
41. Hazendonk HC, Lock J, Mathôt RA, Meijer K, Peters M, Laros-van Gorkom BA, *et al*. Perioperative treatment of hemophilia A patients: blood group O patients are at risk of bleeding complications. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):468-78. DOI: 10.1111/jth.13242
42. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, *et al*. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi international consensus statement. *Haemophilia*. 2017;23:e170-9. DOI: 10.1111/hae.13215
43. Hazendonk HCAM, Preijers T, Liesner R, Chowdary P, Hart D, Keeling D, *et al*. Perioperative replacement therapy in haemophilia B: An appeal to "B" more precise. *Haemophilia*. 2018;24(4):611-8. DOI: 10.1111/hae.13469
44. Megias-Vericat JE, Bonanad S, Haya S, Cid AR, Marqués MR, Monte-Boquet E, *et al*. Cross-sectional comparative study of pharmacokinetics and efficacy between sucrose-formulated recombinant factor VIII (Kogenate®) and BAY 81-8973 (Kovaltry®) in patients with severe or moderate haemophilia A in prophylaxis. *Haemophilia*. 2019;25(3):e215-8. DOI: 10.1111/hae.13733
45. Pouplard C, Sattler L, Ryman A, Eschwege V, De Maistre E, Flaujac C, *et al*. Multicentre pharmacokinetic evaluation of rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa) in a real life and comparison with non-extended half-life FVIII concentrates. *Haemophilia*. 2020;26(2):282-9. DOI: 10.1111/hae.13946
46. Rodríguez López M, Megias Vericat JE, Albo López C, Bonanad S. Clinical, pharmacokinetic and economic analysis of the first switch to an extended half-life factor IX (albutrepenonacog alfa, rIX-FP) in Spain. *BMJ Case Rep*. 2020;13(10):e234142. DOI: 10.1136/bcr2019-234142
47. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15(12):2461-5. DOI: 10.1111/jth.13867
48. Von Auer CH, Oldenburg J, von Depka M, Escuriola-Ettingshausen C, Kurmik K, Lenk H, *et al*. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:498-505. DOI: 10.1196/annals.1361.094
49. Batorova A, Holme P, Gringeri A, Richards M, Hermans C, Alliscent C, *et al*. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia*. 2012;18(5):753-9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02810.x
50. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, Rangarajan S, Young G, Morfini M; Pharmacokinetic (PK) Expert Working Group of the International Prophylaxis Study Group (the IPSPG). Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1023-30. DOI: 10.1160/TH16-12-0942
51. Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Perisson P, Clausen WHO, Kearney S, *et al*. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. *Haemophilia*. 2017;23(4):547-55. DOI: 10.1111/hae.13191





## ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

### Mapa de unidades de farmacocinética y farmacogenética clínica en España

### Mapping the clinical pharmacokinetics and pharmacogenetic units operating in Spanish hospitals

Enrique Tévar-Alfonso<sup>1</sup>, M.ª Dolores Belles-Medall<sup>2</sup>,  
M.ª Dolores Aumente-Rubio<sup>3</sup>, Sara Blanco-Dorado<sup>4</sup>, Josep Edo-Peñarrocha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. España. <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Castellón, Castellón. España.

<sup>3</sup>Hospital Reina Sofía, Córdoba. España. <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña. España.

#### Autor para correspondencia

Enrique Tévar-Alfonso  
C/ Antonio Vandewalle y Pinto, 28  
38009 Santa Cruz de Tenerife. España.

Correo electrónico:  
etevalf@gobiernodecanarias.org

Recibido el 16 de junio de 2021;  
aceptado el 22 de septiembre de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11769

#### Cómo citar este trabajo

Tévar-Alfonso E, Belles-Medall MD, Aumente-Rubio MD, Blanco-Dorado S, Edo-Peñarrocha J. Mapa de unidades de farmacocinética y farmacogenética clínica en España. *Farm Hosp.* 2021;45(Supl 1):S102-8

## Resumen

**Objetivo:** Dar a conocer la actividad asistencial y docente de las unidades de farmacocinética y farmacogenética de los servicios de farmacia hospitalaria españoles y elaborar un mapa que refleje la situación actual.

**Método:** Se diseñó una encuesta de 29 preguntas estructuradas en cinco bloques: datos generales del hospital e información sobre la actividad asistencial y docente, tanto en el área de farmacocinética como de farmacogenética en los servicios de farmacia hospitalaria.

**Resultados:** Respondieron a la encuesta 69 hospitales. Las regiones geográficas con mayor número de respuestas fueron Cataluña, Comunidad Valenciana y Andalucía. Los grupos farmacológicos que más se monitorizaron fueron los antibióticos clásicos (vancomicina y aminoglucósidos) (93%), digoxina (57%), antiepilépticos clásicos (51%) y biológicos (43%). Los programas informáticos que con más frecuencia se utilizaban fueron PKS y NONMEM, con un 93% y 22%, respectivamente. Respecto a la docencia en farmacocinética, fue el segundo año de residencia cuando la mayoría de los farmacéuticos internos residentes rotaban por el área (40%) y un 44% de las unidades permitían rotantes externos. El responsable de la farmacogenética era el servicio de farmacia hospitalaria en un 43% de los casos. Los ámbitos más frecuentes fueron oncohematología (72%) y psiquiatría (15%). Un 24% de los hospitales ofrecían rotación por la unidad de farmacogenética y sólo 7 servicios de farmacia ofertaron rotaciones externas.

**Conclusiones:** Los resultados de la encuesta mostraron un incremento en la realización de actividades de farmacocinética y farmacogenética en los servicios de farmacia hospitalaria comparados con los datos de la encuesta

## Abstract

**Objective:** The goal of this article is to analyze the situation of pharmacokinetics and pharmacogenetics units in the pharmacy departments of Spanish hospitals, evaluate their development both in the clinical and educational areas, and draw up a map reflecting their current status.

**Method:** A 29-item survey structured in five blocks was designed with general questions about the respondents' hospital and the clinical and educational activities carried out by their pharmacy department, in the fields of both pharmacokinetics and pharmacogenetics.

**Results:** Sixty-nine hospitals answered the survey. The highest response rates corresponded to Catalonia, the Valencia region and Andalusia. The drug families subject to closest monitoring were classic antibiotics (93%), digoxin (57%), classic antiepileptics (51%) and biologicals (43%). The most frequently used computer programs included PKS and NONMEM (93% and 22% of hospitals, respectively). Regarding training in pharmacokinetics, second year residents were those who most frequently rotated through the pharmacokinetics unit (40%), while 44% of those units allowed external residents. As far as pharmacogenetics is concerned, in 42% of hospitals that engaged in pharmacogenetic work, the department in charge was pharmacy. The most frequent specialties covered were hemato-oncology (72%) and psychiatry (15%). Twenty-four percent of hospitals offered rotations through their pharmacogenetics unit but only seven of them allowed external residents.

**Conclusions:** The results of the survey showed an increase in the performance of pharmacokinetic and pharmacogenetic activities by Spanish hospital pharmacies as compared with the data from a 2009 baseline

## PALABRAS CLAVE

Farmacocinética; Farmacogenética, Encuestas y cuestionarios; Servicio de farmacia hospitalaria, docencia.

## KEYWORDS

Pharmacokinetics; Pharmacogenetics; Surveys and questionnaires; Pharmacy department, hospital, training.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

basal de 2009. Se inició la realización de monitorización terapéutica de biológicos, inmunosupresores y antibióticos no clásicos. Sin embargo, ha disminuido el porcentaje de hospitales que aplican el modelo ideal basado en la realización de determinación analítica e informe farmacocinético desde farmacia. Los datos obtenidos permiten disponer de un mapa actualizado de las unidades de farmacocinética y farmacogenética clínicas en los servicios de farmacia hospitalaria españoles. Esta información se encuentra disponible en <http://bit.ly/mapaPKGen> y será de gran utilidad para facilitar la formación de nuestros residentes en estas disciplinas y ayudará a promocionar su desarrollo entre los farmacéuticos de hospital.

## Introducción

La farmacocinética clínica (FC) es una disciplina práctica, que se inició a principios de los años 70<sup>1</sup>, ya que hasta entonces había sido una disciplina académica aplicada solamente por los investigadores. En España se consolidó en los años 80, considerándose una actividad esencial para los farmacéuticos de hospital. Entre los factores que más han contribuido a su incorporación clínica destaca el enriquecimiento de su base teórica y práctica, la disponibilidad de métodos analíticos automatizados para la determinación de fármacos y el acceso más fácil a programas informáticos que incluyen modelos farmacocinéticos para ajuste posológico. Sin embargo, su expansión no ha sido la esperada y se ha visto limitada a un número reducido de hospitales, situación que se ha observado también en otros países<sup>2,3</sup>.

La FC puede definirse como la aplicación de los principios farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) en el manejo farmacoterapéutico eficaz y seguro en un determinado paciente. El objetivo final es el ajuste o individualización de la dosis guiado por las concentraciones del fármaco en sangre, teniendo en cuenta además la situación clínica del paciente. Por tanto, la monitorización farmacocinética consta de dos etapas, la determinación de las concentraciones séricas del fármaco y su interpretación con la elaboración de un informe farmacocinético. La fiabilidad de esta estrategia depende en primer lugar de la calidad de la información obtenida, y, en segundo lugar, de la adecuada utilización de los criterios PK/PD. En este sentido, la elaboración del informe farmacocinético constituye la etapa más importante de la FC y requiere una formación académica precisa en esta disciplina<sup>4,5</sup>.

La contribución de la FC a la mejora de los resultados terapéuticos en los pacientes ha impulsado la creación de las denominadas unidades de farmacocinética clínica (UFC). Su implantación dentro de los servicios de farmacia hospitalaria (SFH) en los hospitales españoles se ha desarrollado siguiendo diferentes modelos. El modelo óptimo es realizar la determinación analítica de las concentraciones séricas de los fármacos para garantizar una adecuada interpretación del resultado en la elaboración del informe farmacocinético. La otra posibilidad sería realizar sólo la elaboración del informe farmacocinético. Su principal desventaja es el desconocimiento del control de calidad de la fase analítica, muy necesario para la interpretación de determinados resultados anómalos o inexplicables con la situación clínica del paciente. Y la tercera opción, con una implantación muy escasa dentro de los SFH, es realizar sólo la determinación analítica (se informa únicamente el resultado y el intervalo terapéutico de referencia). La eficiencia de este último modelo es cuestionable y genera una serie de costes sin aportar un beneficio clínico real<sup>6</sup>.

Otra disciplina ligada estrechamente a la FC es la farmacogenética (FG). El concepto de FG surgió en la década de los 50 del siglo pasado para enfatizar la contribución de la herencia genética en la diferente respuesta a los medicamentos, pero es en los primeros años del siglo XXI cuando comienza a incorporarse como una realidad asequible en la mayoría de los grandes hospitales en España. Esto supuso un cambio conceptual importante en el abordaje del tratamiento farmacoterapéutico. La FG es una disciplina que estudia la influencia que ejercen las variaciones en la secuencia de ADN en la eficacia y seguridad de un tratamiento farmacológico. El objetivo principal es la identificación y caracterización de polimorfismos de determinados genes, la correlación de los mismos con los resultados clínicos y, por último, el desarrollo de test genéticos que permitan predecir respuesta clínica y/o toxicidad para un determinado fármaco<sup>5</sup>. Es importante cuantificar el porcentaje de variabilidad en la exposición a un fármaco atribuible a la genética, por lo que la FG se debería contemplar aliada de la FC, como una ayuda a la toma de decisión en la instauración de un tratamiento

survey, with many hospitals introducing the performance of therapeutic drug monitoring of non-classical antibiotics, immunosuppressants and biologics. However, the percentage of hospitals that follow the ideal model based on analytical determinations and pharmacokinetic reporting has decreased the data obtained served as a basis to create an updated map of the pharmacokinetics and pharmacogenetics units operating in Spanish hospital pharmacy departments. This map, available at <http://bit.ly/mapaPKGen>, will be very useful to facilitate the training of residents in these disciplines and will help promote the development of pharmacokinetic and pharmacogenetic activities among hospital pharmacists.

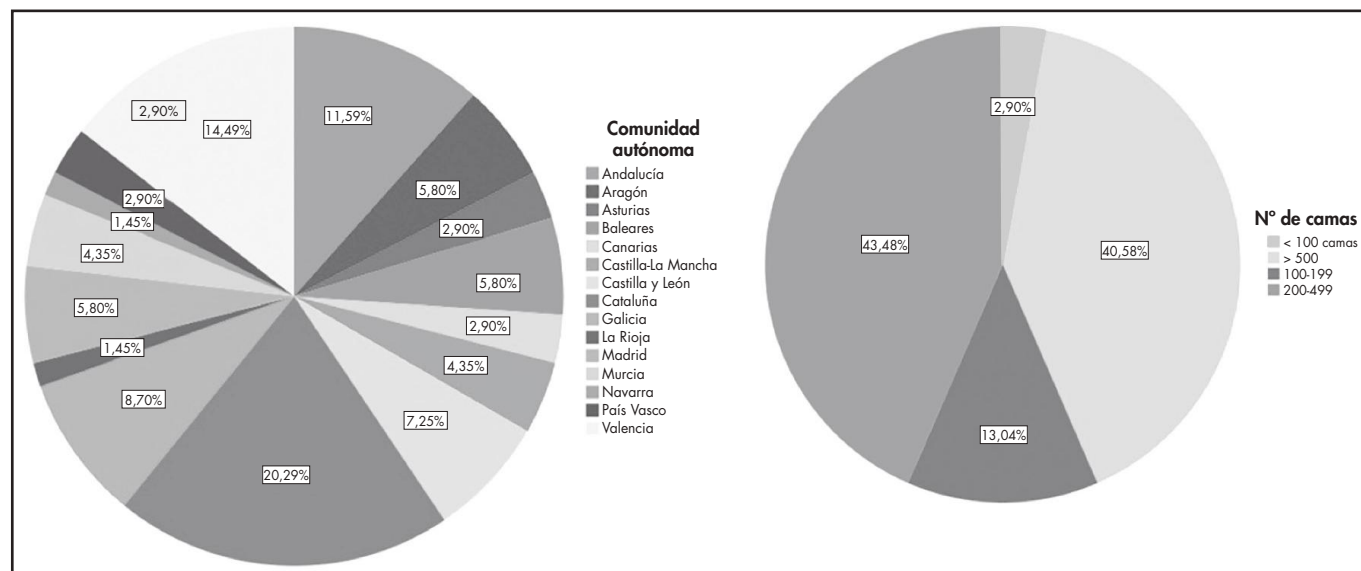
farmacológico, y nunca como única herramienta en el ajuste posológico<sup>7</sup>. Actualmente en algunos ámbitos de la medicina, como la oncología, la psiquiatría, el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la terapia cardiovascular o el trasplante, se están aplicando con éxito los conocimientos farmacogenéticos. Para su completa implementación son necesarios equipos multidisciplinares y los SFH pueden jugar un papel esencial en la integración de la FG a la actividad sanitaria. Sin embargo, aún subsisten grandes barreras para su implantación y extensión definitiva en los SFH. Entre ellas, la traslación de la investigación a la práctica clínica, la dificultad para seleccionar biomarcadores genómicos validados, la lenta aceptación y demanda por parte de los clínicos, la escasa formación en FG dentro de la farmacia hospitalaria, el alto coste inicial de infraestructuras y el controvertido coste/eficacia de las pruebas<sup>8</sup>. La FG, por el momento, y a pesar de sus expectativas iniciales, no ha supuesto una implementación en la práctica clínica tan significativa como se esperaba.

El grupo español de FC y FG clínica, PKgen, se constituyó en mayo de 2008. Uno de sus principales objetivos fue incentivar el desarrollo de la FC en todos los SFH, y para ello se consideró fundamental conocer la situación real de la implantación de esta actividad en España. El objetivo fue definir un catálogo de hospitales con UFC, con sus respectivas carteras de servicios, disponibilidad para acoger residentes externos y tiempos para la rotación. Para ello, se elaboró una encuesta, cuyos resultados se presentaron en el 54 congreso nacional de la SEFH celebrado en Zaragoza en 2009<sup>9</sup>. Solo 40 SFH declararon realizar actividades de FC, es decir, el 39% de los hospitales acreditados para la docencia. Este dato se encontraba muy lejos del estándar propuesto para el 2020 del 80%. Además, estos 40 centros no ofertaban la cartera completa de fármacos que requieren monitorización farmacocinética. Un 93% monitorizaban antibióticos (tobramicina sólo el 80%). Un 88% digoxina, un 75% teofilina, 48% metotrexato, 35% litio, 80% antiepilépticos clásicos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico), 15% nuevos antiepilépticos y 28% todos los inmunosupresores. Analizando la encuesta hubo dos hechos destacables, la escasa implicación en la docencia de esta disciplina, sólo el 68% formaban a los residentes de su propio servicio y, sólo un 35% (14 centros) se encargaban además de la formación de residentes de otros centros. Otro hecho fue que solamente el 53% (21 centros) optaron por implantar el modelo considerado óptimo, realizaban además la determinación analítica de los fármacos, mientras que el 48% restante (19 centros) sólo realizaba informe farmacocinético. Curiosamente, 6 centros declararon no realizar recomendación de dosis.

En el año 2012 se evaluó la situación de la FG en los SFH españoles a través de una nueva encuesta. Participaron 32 centros hospitalarios, de los que aproximadamente la mitad (17 centros) realizaban pruebas farmacogenéticas, ya fuese de carácter asistencial (7 centros), para investigación (7 centros) o, al menos, estaban muy interesados en iniciar próximamente este tipo de actividad (3 centros). El tipo de fármaco analizado en la actividad asistencial varió de unos SFH a otros, aunque resultó especialmente frecuente el estudio de 5-fluorouracilo (21% de los centros encuestados), tacrólimus (14%), interferón pegilado + ribavirina (10%) e irinotecán (10%)<sup>8</sup>.

Después de estos años y con una metodología similar, es decir, a través de una encuesta dirigida a todos los SFH, el grupo PKgen ha elaborado un mapa de la actividad de las unidades clínicas de FC y FG en España con el objetivo de actualizar la implantación de estas disciplinas en el ámbito de la farmacia hospitalaria, caracterizar el desarrollo de estas actividades en cada centro, conocer su evolución a lo largo de estos años y ofrecer una información rápida y actualizada sobre la capacidad docente de los SFH, información muy útil para los residentes que se quieren formar en estas disciplinas.

Figura 1. Características generales de los hospitales.



## Métodos

Se envió una encuesta *online* (1 de marzo de 2021) a los socios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Además, para conseguir mayor divulgación, también se publicó a través de la cuenta de Twitter del grupo de trabajo (@GrupoPKgen\_SEFH). La encuesta se elaboró a través de un formulario de Google con 29 preguntas y se estructuraron en cinco bloques: datos generales del hospital e información sobre la actividad asistencial y docente, tanto en el área de FC como de FG en los SFH. Dentro del bloque sobre la actividad asistencial del área de FC, se incluyeron preguntas relacionadas con los fármacos monitorizados, la presencia de laboratorio para la determinación de niveles plasmáticos en el SFH, los programas informáticos utilizados para el ajuste posológico y la información incluida en el informe farmacocinético. En el área de FG se preguntaba si el SFH realizaba el genotipado y/o el informe farmacogenético y en qué ámbito se aplicaba. Respecto a la actividad docente se preguntó, en ambas disciplinas, el plan de formación de los residentes del propio hospital y la capacidad del centro para ofertar rotaciones externas. Se mantuvo el acceso a la encuesta durante 3 meses, período durante el cual se enviaron dos correos recordatorios a los socios.

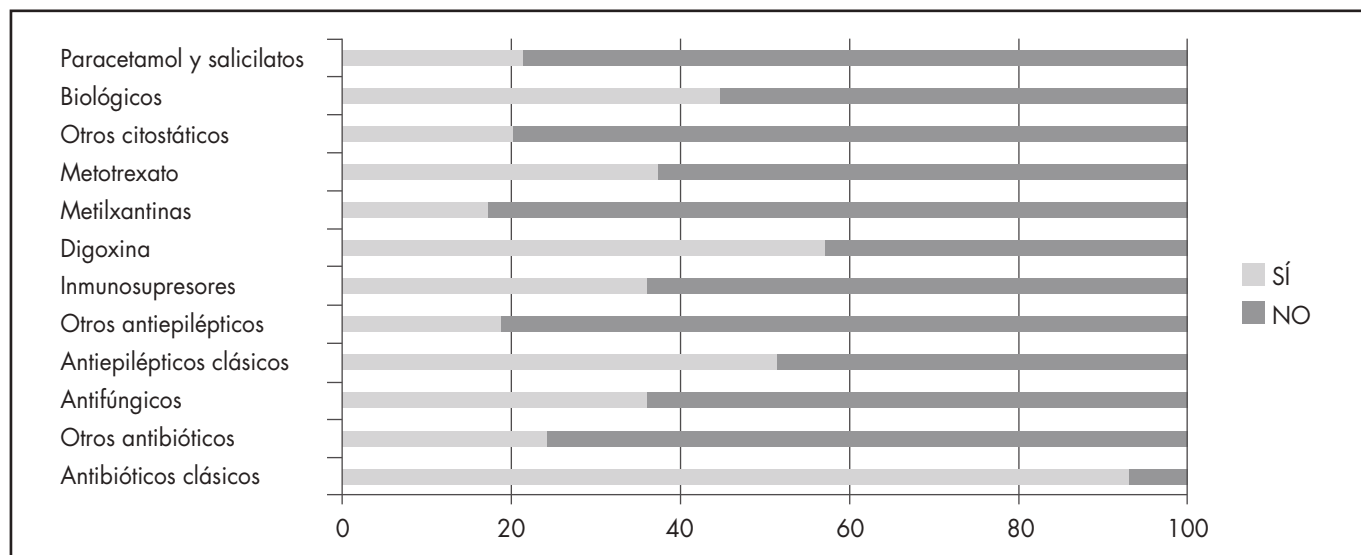
Se exportaron los resultados a una hoja de cálculo en Excel y se analizaron, por parte del grupo de trabajo, posibles discrepancias. Se identificaron respuestas duplicadas y se contactó por correo electrónico en aquellos casos en que la información recogida se consideraba incompleta o con errores de interpretación, permitiéndose de nuevo el envío de la encuesta.

Para la elaboración del mapa de unidades FC y FG se utilizó la aplicación Google My Maps, en la que se importaron las respuestas como capas independientes. La información reflejada en el mapa fue la disponibilidad de laboratorio asociado a la UFC en el SFH, elaboración de informe y los hospitales en los que se realizaba FG clínica.

## Resultados

Respondieron a la encuesta un total de 69 hospitales en todo el ámbito nacional. En la figura 1 se muestra la distribución geográfica y el tamaño de los hospitales (expresado por número de camas). En cuanto a los datos sobre la actividad asistencial en FC, la figura 2 muestra el porcentaje de hospitales que realizaban monitorización farmacocinética en los diferentes

Figura 2. Monitorización farmacocinética de los diferentes grupos farmacológicos.



grupos de fármacos. La tabla 1 recoge la cartera de servicios por grupos de fármacos, especificando si las UFC disponían de laboratorio analítico, realizaban únicamente el informe farmacocinético o tenían ambas funciones.

En cuanto al uso de programas informáticos utilizados en las UFC, cabe destacar que el aplicativo más utilizado para el ajuste de dosis por métodos bayesianos fue el PKS<sup>®</sup>, en un 93% de los casos. Un 22% de las UFC disponían de NONMEM<sup>®</sup> y un 9% utilizaban Monolix<sup>®</sup>. Es importante destacar que un 25% de las UFC se ayudaban de hojas Excel para la elaboración del informe farmacocinético en determinados fármacos.

Respecto al ámbito de la docencia en el área de FC (Figura 3), se observó que era el segundo año de residencia cuando la mayoría de los farmacéuticos internos residentes rotaban por este área y predominaba un tiempo medio de rotación de 3-6 meses. Por otra parte, el 44% de las UFC permitían rotantes externos para su formación, siendo el tiempo de rotación mínimo establecido de 1 semana y el tiempo máximo de 3 meses.

En cuanto a la FG, de los 69 hospitales que contestaron a la encuesta, un 41% (n = 28) realizaba esta actividad y en el 43% (n = 12) se realizaba en el SFH. El 72% aplicaban la FG al ámbito de la oncohematología, seguido de un 15% en el área de psiquiatría. Cabe destacar que en los 12 hospitales donde la FG se realizaba en el SFH, siempre se elaboraba un informe farmacogenético clínico. En relación con la formación y docencia, solamente un 25% de los hospitales ofrecían a los farmacéuticos internos residentes la posibilidad de rotar en el área de FG, siendo el tercer año cuando estaba programada con más frecuencia. Además, sólo 7 SFH ofertaba rotaciones externas. Los resultados de docencia y formación en el ámbito de la farmacogenética se recogen en la figura 4.

La información se recopiló en un mapa interactivo, disponible en <http://bit.ly/mapaPKGen> (Figura 5). De esta forma, puede diferenciarse entre las UFC que realizan el informe farmacocinético, las que además determinan en la farmacia los niveles de fármacos y los hospitales que tienen unidad de farmacogenética en la farmacia.

## Discusión

La encuesta realizada por el grupo PKgen en 2009 para conocer la situación de la FC en nuestro país fue contestada por 72 SFH españoles, de los cuales sólo 40 realizaban alguna actividad en FC, lo que suponía el 39% de los hospitales acreditados para la docencia<sup>9</sup>. En la actual encuesta, 69 SFH afirmaron realizar alguna actividad asistencial de FC y/o FG. En base a estos resultados, observamos un crecimiento importante en el número de hospitales que realizan FC en el SFH. Los datos del *Libro Blanco de Farmacia Hospitalaria*<sup>10</sup>, publicados en 2019, mostraban que el 12% de los SFH realizaban determinación de niveles y el 34% informes de farmacocinética. En la actualidad, a pesar de que todavía estamos lejos del 80% establecido en el plan estratégico de la SEFH, la tendencia es claramente ascendente. La implementación de la FC en España es similar al resto de Europa. En la encuesta de la European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) de 2010, el 25% de los SF realizaban actividades asistenciales de FC<sup>11</sup>. Sin embargo, si observamos diferencias con respecto a la situación en Estados Unidos. La American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) publicó en su encuesta nacional de 2018 que el 97% de los hospitales americanos tenían farmacéuticos con actividades asistenciales relacionadas con FC. Además, en el 85,5% de los hospitales era el farmacéutico el encargado de solicitar la monitorización FC, y en el 84,5% de los casos los farmacéuticos realizaban el informe farmacocinético con ajuste de dosis<sup>12</sup>.

Analizando la actividad de las UFC en función del tipo de fármaco y de forma comparativa con los resultados de la encuesta basal, los antibióticos clásicos continúan siendo el principal grupo de fármacos monitorizado en los hospitales españoles. Con respecto a la digoxina y a los antiepilépticos clásicos, el número de hospitales que lleva a cabo su monitorización se mantiene. Por el contrario, el porcentaje de hospitales que realiza monitorización farmacocinética clínica (TDM), por sus siglas en inglés *therapeutic drug monitoring*, de inmunosupresores y nuevos antiepilépticos se incrementó con respecto a 2009. Además, cabe destacar la irrupción de la realización de TDM de nuevas moléculas, resaltando en especial la monitorización de biológicos, antifúngicos y antibióticos no clásicos. La implementación de TDM de biológicos puede explicarse teniendo en cuenta el gran avance en el ámbito de la monitorización de anticuerpos monoclonales que se ha producido en los

**Tabla 1.** Actividad de las unidades de farmacocinética clínica en los servicios de farmacia españoles

Cartera de servicios	Actividad	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Antibióticos clásicos (vancomicina/aminoglucósidos)</b>	DA	0	0,0
	IFC	52	75,4
	DA + IFC	12	17,4
	n.d.	5	7,2
<b>Otros antibióticos (betalactámicos/linezolid/daptomicina/colistina)</b>	DA	0	0,0
	IFC	7	10,1
	DA + IFC	10	14,5
	n.d.	52	75,4
<b>Antifúngicos (azoles/candinas)</b>	DA	0	0,0
	IFC	16	23,2
	DA + IFC	8	11,6
	n.d.	45	65,2
<b>Antiepilépticos clásicos (carbamazepina/fenitoína/fenobarbital/valproico)</b>	DA	0	0,0
	IFC	24	34,8
	DA + IFC	11	15,9
	n.d.	34	49,3
<b>Otros antiepilépticos (eslicarbazepina/etossuximida/gabapentina/lamotrigina/levetiracetam)</b>	DA	0	0,0
	IFC	6	8,7
	DA + IFC	6	8,7
	n.d.	57	82,6
<b>Inmunosupresores (tacrólimus/everólimus/ciclosporina)</b>	DA	1	1,4
	IFC	13	18,8
	DA + IFC	10	14,5
	n.d.	45	65,2
<b>Digoxina</b>	DA	0	0,0
	IFC	26	37,7
	DA + IFC	13	18,8
	n.d.	30	43,5
<b>Metilxantinas (teofilina/cafeína)</b>	DA	1	1,4
	IFC	4	5,8
	DA + IFC	7	10,1
	n.d.	57	82,6
<b>Metotrexato</b>	DA	2	2,9
	IFC	16	23,2
	DA + IFC	7	10,1
	n.d.	44	63,8
<b>Otros citostáticos</b>	DA	1	1,4
	IFC	4	5,8
	DA + IFC	9	13,0
	n.d.	55	79,7
<b>Biológicos (adalimumab/certolizumab/infliximab/ustekinumab/vedolizumab)</b>	DA	1	1,45
	IFC	15	21,74
	DA + IFC	14	20,29
	n.d.	39	56,52
<b>Paracetamol y salicilatos</b>	DA	1	1,4
	IFC	5	7,2
	DA + IFC	8	11,6
	n.d.	55	79,7

DA: determinación analítica; IFC: informe farmacocinético; n.d.: información no disponible.

Figura 3. Docencia en las unidades de farmacocinética.

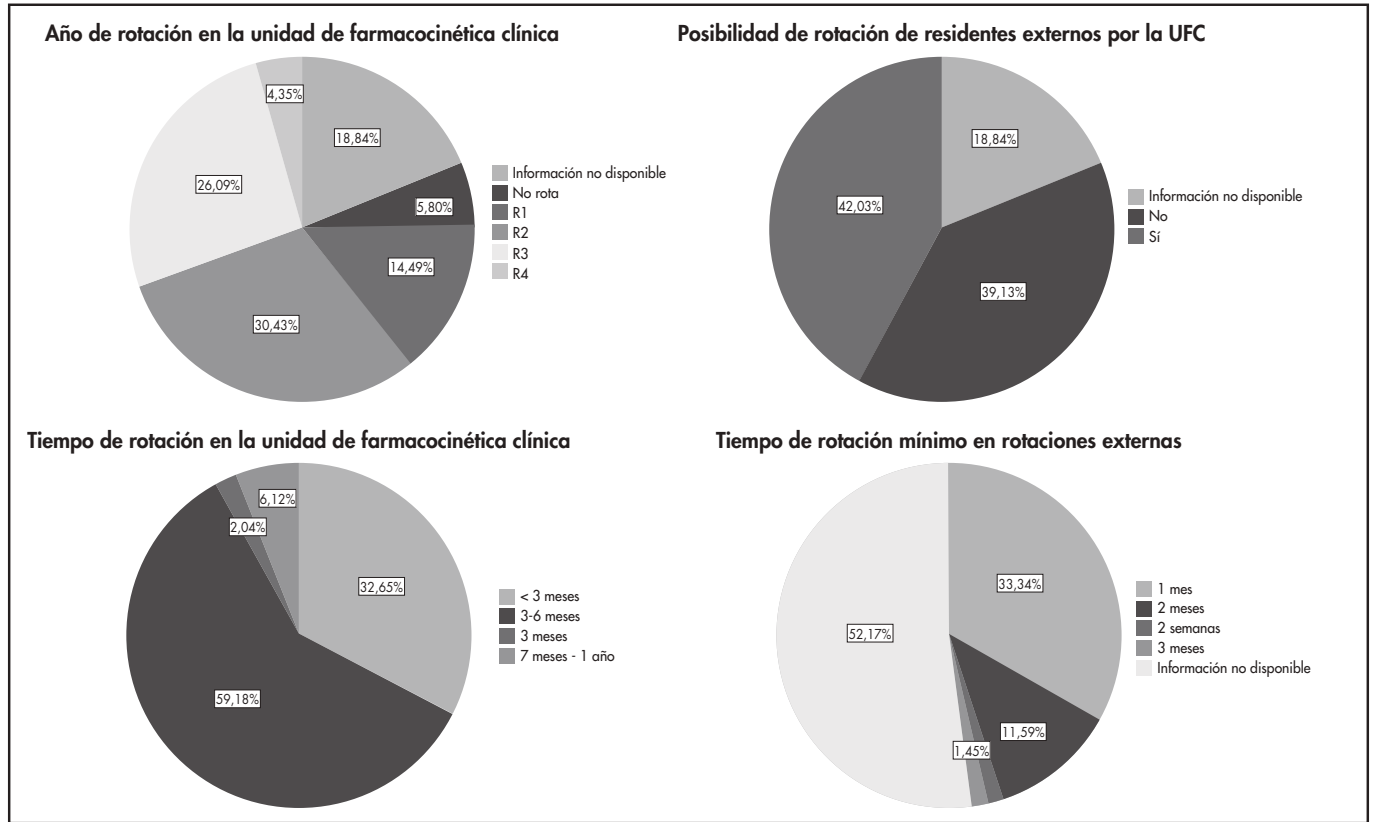


Figura 4. Docencia en las unidades de farmacogenética.

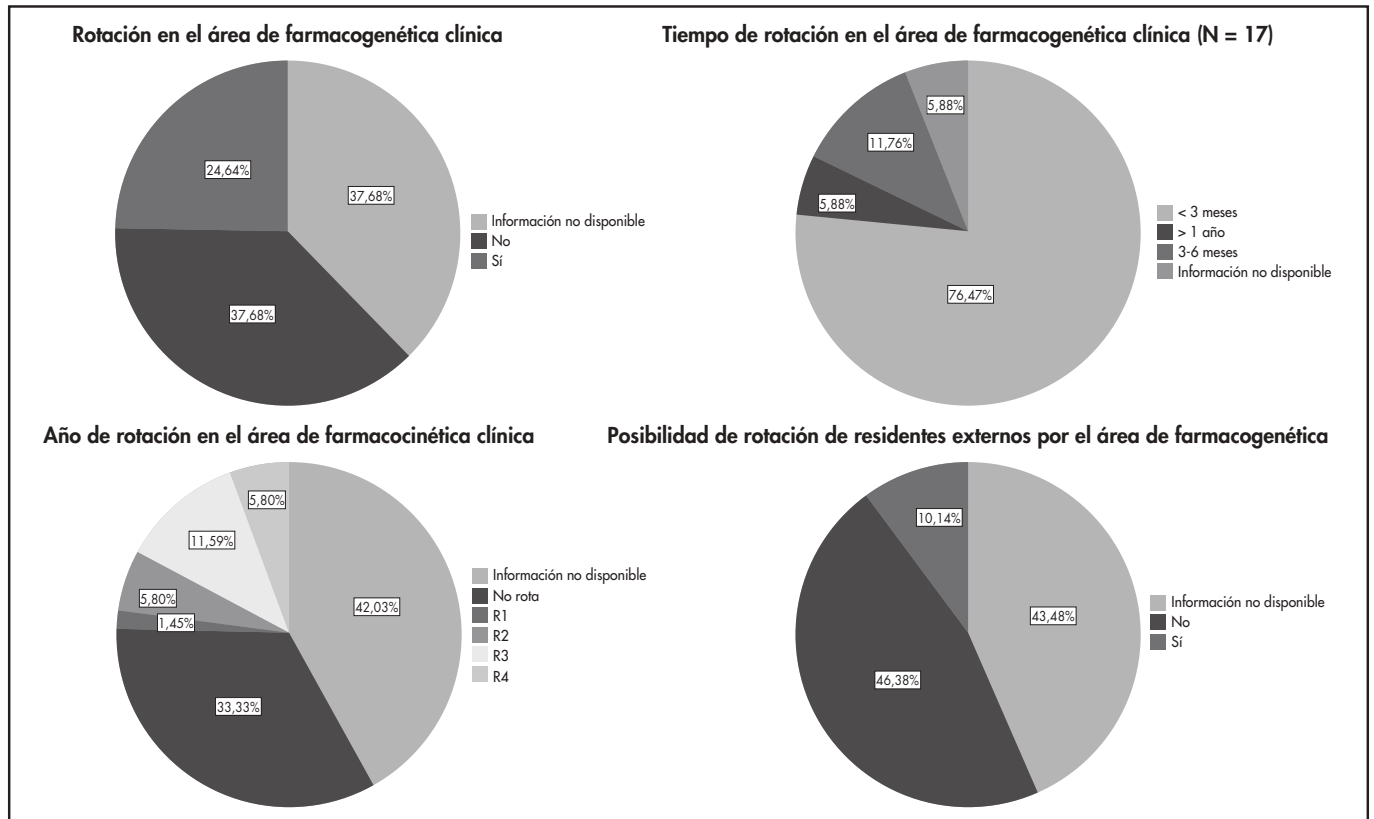
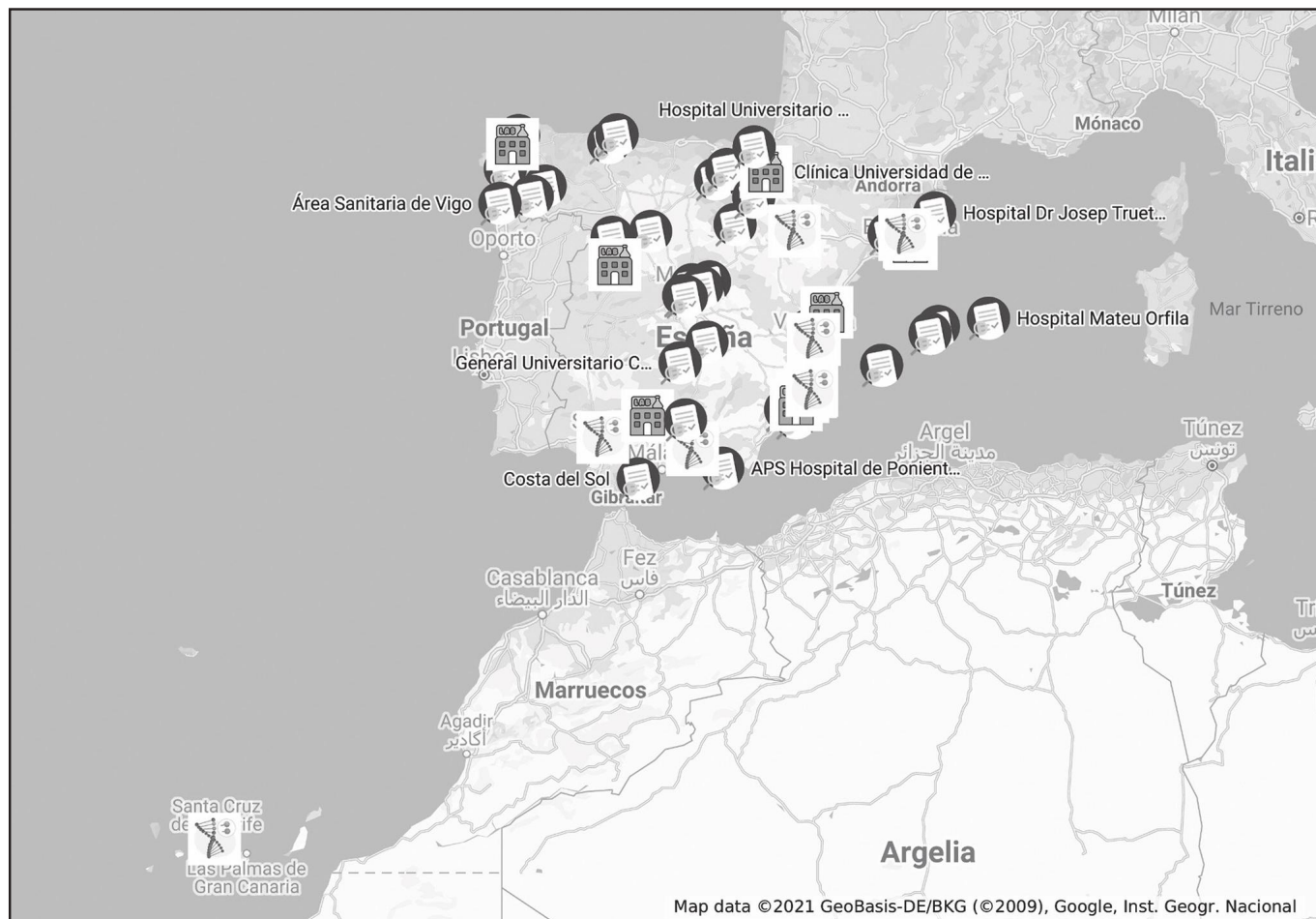


Figura 5. Mapa de las unidades de farmacocinética y farmacogenética.



últimos años en patologías autoinmunes. También destaca la monitorización de antifúngicos, la cual probablemente se deba a la publicación de guías clínicas con recomendaciones de TDM de estos fármacos<sup>13,14</sup>. Por último, el gran avance que se ha producido en el ámbito de los antiinfecciosos, incluyendo el estudio de las implicaciones PK/PD de los antibióticos en la eficacia y seguridad de éstos, se puede ver reflejado en el porcentaje de hospitales que determinan alguno de los antibióticos no clásicos como linezolid, betalactámicos, daptomicina o colistina.

Con respecto al modelo predominante en las UFC, el basado en la determinación analítica sin realización de informe fue minoritario. Por otro lado, la realización de informe farmacocinético sin determinación analítica fue mucho más frecuente, especialmente en tres grupos farmacológicos: los antibióticos clásicos, los antiepilépticos clásicos y la digoxina. Finalmente, el modelo ideal, basado en la realización de la determinación analítica y el informe farmacocinético en el SFH, predominó en fármacos donde la implementación de TDM es más reciente, como son los inmunosupresores, los antiepilépticos y los antibióticos no clásicos. Estos resultados se pueden deber a que la implementación de la monitorización de nuevos fármacos en la cartera de servicios de los hospitales españoles es impulsada en gran parte desde los SFH, y son estos, por tanto, los que han tomado la iniciativa en los últimos años en el desarrollo e implementación de TDM de nuevas moléculas en la práctica clínica. A pesar de ello, de forma global, al comparar los resultados del número de hospitales en los que se realizaba determinación e informe farmacocinético (14%) se observó una disminución con respecto a la situación de 2009, en la que el 53% de los centros realizaban la determinación analítica<sup>9</sup>. En este sentido, desde el grupo PKGen se sigue apostando por la implementación de UFC, según modelo óptimo de calidad, donde el SFH realice la determinación analítica y además sea el promotor en la ampliación de la cartera de servicios de la unidad.

Con respecto a los resultados en el ámbito de la FG, es de destacar un incremento en el desarrollo de esta actividad en los últimos años, donde se ha observado una tendencia a la traslación de la investigación a la práctica clínica comparando los resultados actuales con los de 2012. Sin embargo, todavía queda un largo camino por recorrer, ya que el 60% de los hospitales encuestados no realiza este tipo de actividad, algo que concuerda con la escasa docencia de los residentes en este área. Estos resultados son similares a los publicados en el *Libro Blanco de Farmacia Hospitalaria*<sup>15</sup>, que refiere que la implicación de los SFH en FG es limitada y se enmarca en los hospitales de mayor tamaño. La presencia de farmacéuticos hospitalarios especializados en genética es todavía minoritaria en nuestro país, si la comparamos con la situación en otros países. Según la encuesta anual de 2019 de la ASHP, el 5% de los hospitales tienen farmacéuticos recomendando o programando pruebas farmacogenómicas para ayudar en el proceso de selección de medicamentos y dosis, y el 4% tiene al menos un farmacéutico como consultor experto en un servicio de farmacogenómica clínica<sup>12</sup>.

En España, la FG es una actividad incipiente que debe ir implementándose en los próximos años.

Los resultados de la encuesta mostraron un incremento en la realización de actividades de farmacocinética y farmacogenética en los SFH comparados con los datos de la encuesta basal de 2009. Se inició la realización de monitorización terapéutica de biológicos, inmunosupresores y antibióticos no clásicos. Sin embargo, ha disminuido el porcentaje de hospitales que aplican el modelo ideal basado en la realización de determinación analítica e informe farmacocinético desde farmacia.

Los datos obtenidos permiten disponer de un mapa actualizado de las unidades de farmacocinética y farmacogenética clínicas en los SFH españoles que será de gran utilidad para facilitar la formación de nuestros

residentes en estas disciplinas y ayudará a promocionar su desarrollo entre los farmacéuticos de hospital.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

La elaboración del mapa de las unidades de farmacocinética y farmacogenética clínica en España formaba parte del plan estratégico

2020-2022 del grupo PKGen de la SEFH. Agradecimientos al resto de los miembros del grupo coordinador (Azucena Aldaz Pastor, M.º Goretta López Ramos, Remedios Marqués Miñana, Patricio Mas Serrano, Juan Eduardo Megías Vericat, Javier Milara Paya y Dolores Soy Muner) por haber contribuido a la elaboración del cuestionario y al análisis y aclaración de las discrepancias en los resultados.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ensom H, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ. Clinical Pharmacokinetics in the 21st Century. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(4):265-79.
2. Puente V, Almendros R, Prada J. Situación actual de la farmacocinética clínica en la red de hospitales públicos de Castilla y León. *Farm Hosp*. 2008;32(2):133-4.
3. Norris RL, Martin JH, Thompson E, Ray JE, Fullinaw RO, Joyce D, et al. Current status of therapeutic drug monitoring in Australia and New Zealand: A need for improved assay evaluation, best practice guidelines, and professional development. *Ther Drug Monit*. 2010;32(5):615-23.
4. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AEG, Urban GA, Dincer C. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends Biotechnol*. 2020;38(11):1262-77. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.03.001
5. Domínguez-Gil Hurlé A (coord.) Monitorización de Fármacos en la Práctica Clínica. 2015. p. 57-83.
6. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: A systematic review. *Ther Drug Monit*. 2005;27(1):10-7.
7. Aldaz A. Pharmacogenetics and the hospital pharmacy. *Farm Hosp*. 2011; 35(4):163-4.
8. Milara X. Farmacogenética en Farmacia Hospitalaria: presente y futuro. [Internet] II Jornadas de excelencia en Farmacia hospitalaria. 2017 [consultado 18/05/2021]. Disponible en: [https://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2017/05/Jornadas\\_documento\\_resumen\\_III\\_Jornada\\_Excelencia\\_FH.pdf](https://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2017/05/Jornadas_documento_resumen_III_Jornada_Excelencia_FH.pdf)
9. Aldaz A, Soy D, Calvo MV, Porta B, Mas P, Ferriols R, et al. Encuesta Cartera de Servicios ofertada por el Servicio de Farmacia en el Área de Farmacocinética [Internet]. Congreso Nacional SEFH. Zaragoza; 2009 [consultado 21/05/2021]. Disponible en: <https://www.sefh.es/54congresoinfo/documentos/ponencias/1098.pdf>
10. Pérez Encinas M (coord.) El Libro Blanco de la Farmacia Hospitalaria [Internet]. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2020 [consultado 13/06/2021]. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2019/libro\\_blanco\\_de\\_la\\_farmacia\\_hospitalaria.pdf?ts=20200902164230](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2019/libro_blanco_de_la_farmacia_hospitalaria.pdf?ts=20200902164230)
11. Frontini R, Miharija-Gala T, Sykora J. EAHP survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: parts 4 and 5. Clinical services and patient safety [Internet]. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2013 [consultado 05/08/2021];20(2):69-73. Disponible en: <https://ejhp.bmj.com/content/20/2/69>
12. Pedersen CA, Schneider PJ, Ganio MC, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing—2019. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(13):1026-50.
13. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(5):1162-76. DOI: 10.1093/jac/dkt508
14. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [consultado 13/06/2021];46(6):1127-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32383061/>
15. Pérez-Encinas M, Lozano-Blázquez A, García-Pellicer J, Torre-Lloveras I, Poveda-Andrés JL, Calleja-Hernández MÁ. Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España. *Farm Hosp* [Internet]. 2021 [consultado 19/08/2021];45(1):32-40. Disponible en: <https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/view/11611>



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

## Mapping the clinical pharmacokinetics and pharmacogenetic units operating in Spanish hospitals

### Mapa de unidades de farmacocinética y farmacogenética clínica en España

Enrique Tévar-Alfonso<sup>1</sup>, M.ª Dolores Belles-Medall<sup>2</sup>,  
M.ª Dolores Aumente-Rubio<sup>3</sup>, Sara Blanco-Dorado<sup>4</sup>, Josep Edo-Peñarrocha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. Spain. <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Castellón, Castellón. Spain. <sup>3</sup>Hospital Reina Sofía, Córdoba. Spain. <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña. Spain.

**Author of correspondence**

Enrique Tévar-Alfonso  
C/ Antonio Vandewalle y Pinto, 28  
38009 Santa Cruz de Tenerife. Spain.

Email:  
etevalf@gobiernodecanarias.org

Received 16 June 2021;  
Accepted 22 September 2021.  
DOI: 10.7399/fh.11769

**How to cite this paper**

Tévar-Alfonso E, Belles-Medall MD, Aumente-Rubio MD, Blanco-Dorado S, Edo-Peñarrocha J. Mapping the clinical pharmacokinetics and pharmacogenetic units operating in Spanish hospitals. *Farm Hosp.* 2021;45(Suppl 1):S102-8

## Abstract

**Objective:** The goal of this article is to analyze the situation of pharmacokinetics and pharmacogenetics units in the pharmacy departments of Spanish hospitals, evaluate their development both in the clinical and educational areas, and draw up a map reflecting their current status.

**Method:** A 29-item survey structured in five blocks was designed with general questions about the respondents' hospital and the clinical and educational activities carried out by their pharmacy department, in the fields of both pharmacokinetics and pharmacogenetics.

**Results:** Sixty-nine hospitals answered the survey. The highest response rates corresponded to Catalonia, the Valencia region and Andalusia. The drug families subject to closest monitoring were classic antibiotics (93%), digoxin (57%), classic antiepileptics (51%) and biologicals (43%). The most frequently used computer programs included PKS and NONMEM (93% and 22% of hospitals, respectively). Regarding training in pharmacokinetics, second year residents were those who most frequently rotated through the pharmacokinetics unit (40%), while 44% of those units allowed external residents. As far as pharmacogenetics is concerned, in 42% of hospitals that engaged in pharmacogenetic work, the department in charge was pharmacy. The most frequent specialties covered were hemato-oncology (72%) and psychiatry (15%). Twenty-four percent of hospitals offered rotations through their pharmacogenetics unit but only seven of them allowed external residents.

**Conclusions:** The results of the survey showed an increase in the performance of pharmacokinetic and pharmacogenetic activities by Spanish hospital pharmacies as compared with the data from a 2009 baseline

## Resumen

**Objetivo:** Dar a conocer la actividad asistencial y docente de las unidades de farmacocinética y farmacogenética de los servicios de farmacia hospitalaria españoles y elaborar un mapa que refleje la situación actual.

**Método:** Se diseñó una encuesta de 29 preguntas estructuradas en cinco bloques: datos generales del hospital e información sobre la actividad asistencial y docente, tanto en el área de farmacocinética como de farmacogenética en los servicios de farmacia hospitalaria.

**Resultados:** Respondieron la encuesta 69 hospitales. Las regiones geográficas con mayor número de respuestas fueron Cataluña, Comunidad Valenciana y Andalucía. Los grupos farmacológicos que más se monitorizaron fueron los antibióticos clásicos (vancomicina y aminoglucósidos) (93%), digoxina (57%), antiepilépticos clásicos (51%) y biológicos (43%). Los programas informáticos que con más frecuencia se utilizaban fueron PKS y NONMEM, con un 93% y 22%, respectivamente. Respecto a la docencia en farmacocinética, fue el segundo año de residencia cuando la mayoría de los farmacéuticos internos residentes rotaban por el área (40%) y un 44% de las unidades permitían rotantes externos. El responsable de la farmacogenética era el servicio de farmacia hospitalario en un 43% de los casos. Los ámbitos más frecuentes fueron oncohematología (72%) y psiquiatría (15%). Un 24% de los hospitales ofrecían rotación por la unidad de farmacogenética y sólo 7 servicios de farmacia ofertaron rotaciones externas.

**Conclusiones:** Los resultados de la encuesta mostraron un incremento en la realización de actividades de farmacocinética y farmacogenética en los servicios de farmacia hospitalaria comparados con los datos de la encuesta

## KEYWORDS

Pharmacokinetics; Pharmacogenetics; Surveys and questionnaires; Pharmacy department, hospital, training.

## PALABRAS CLAVE

Farmacocinética; Farmacogenética, Encuestas y cuestionarios; Servicio de farmacia hospitalaria, docencia.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.



survey, with many hospitals introducing the performance of therapeutic drug monitoring of non-classical antibiotics, immunosuppressants and biologics. However, the percentage of hospitals that follow the ideal model based on analytical determinations and pharmacokinetic reporting has decreased the data obtained served as a basis to create an updated map of the pharmacokinetics and pharmacogenetics units operating in Spanish hospital pharmacy departments. This map, available at <http://bit.ly/mapaPKGen>, will be very useful to facilitate the training of residents in these disciplines and will help promote the development of pharmacokinetic and pharmacogenetic activities among hospital pharmacists.

## Introduction

Clinical Pharmacokinetics (PK) is a practical discipline whose origins go back to the early 1970's. Until then it had been an academic discipline applied only by researchers. In Spain, it was consolidated in the 1980s as an essential activity for hospital pharmacists. The factors that have made the greatest contribution to its expansion in the clinical setting include the development of its theoretical and practical foundations, the availability of automated analytical methods for establishing PK profiles, and the greater accessibility to computer programs, including dosage adjustment systems. However, the expansion of PK has not been as dramatic as expected, with only a small number of hospitals incorporating PK units. A similar situation has been experienced by other countries too<sup>2,3</sup>.

PK can be defined as the application of PK and pharmacodynamic (PD) principles to promote safe and effective pharmacotherapeutic patient management. The ultimate goal is adjustment or individualization of drug dosage based on plasma or blood drug concentrations and on the patient's clinical situation. PK monitoring therefore consists of two steps, determining a drug's serum concentrations and interpreting the data in a PK report. The reliability of this strategy depends firstly on the quality of the information obtained, and secondly on the appropriate use of PK/PD criteria. In this regard, the preparation of the PK report is the most important stage of PK and requires precise academic training in this discipline<sup>4,5</sup>.

The contribution of PK to the improvement of therapeutic outcomes has led to the creation of the so-called Clinical Pharmacokinetics Units (CPU). Their implementation within hospital pharmacy departments (HPDs) in Spanish hospitals has been based on different models. The optimal model is to perform an analytical determination of serum drug concentration in order to ensure an adequate interpretation of the results when preparing the above-mentioned pharmacokinetic report. It could also be possible to just prepare the pharmacokinetic report, but the main disadvantage of this approach is the lack of information about quality control procedures applied during the analytical phase, which is indispensable to the interpret results that may be anomalous or inconsistent with the clinical situation of the patient. The third option, which is not implemented by many HPDs, is to perform only the analytical determination, reporting only the data corresponding to reference therapeutic window. The efficiency of this last approach is questionable, and generates a series of costs with no real clinical benefit<sup>6</sup>.

A discipline that is closely linked to PK is pharmacogenetics (PG). Although the concept of PG emerged in the 1950s to take into consideration the influence of genetic inheritance on the organism's response to different drugs, it was in the early years of the 21st century that it began to be adopted as an affordable reality by large hospitals in Spain. This heralded an important conceptual change in the approach to pharmacotherapeutic treatment. PG is a discipline that studies the influence of variations in the DNA sequence on the efficacy and safety of pharmacological treatment. The main purpose is the identification and characterization of polymorphisms of certain genes, their correlation with clinical results and, finally, the development of genetic tests that may predict the patient's clinical response and/or the toxicity profile of a given drug<sup>5</sup>. It is important to quantify the percentage of the variability observed in the exposure to a given drug that may be attributable to genetics. This means that PG should be considered an ally of PK. Although it is an indisputable aid in decision making regarding the establishment of a pharmacological treatment, it should never be only tool used for dosage adjustment<sup>7</sup>. PG knowledge is currently being successfully applied in some areas of

basal de 2009. Se inició la realización de monitorización terapéutica de biológicos, inmunosupresores y antibióticos no clásicos. Sin embargo, ha disminuido el porcentaje de hospitales que aplican el modelo ideal basado en la realización de determinación analítica e informe farmacocinético desde farmacia. Los datos obtenidos permiten disponer de un mapa actualizado de las unidades de farmacocinética y farmacogenética clínicas en los servicios de farmacia hospitalaria españoles. Esta información se encuentra disponible en <http://bit.ly/mapaPKGen> y será de gran utilidad para facilitar la formación de nuestros residentes en estas disciplinas y ayudará a promover su desarrollo entre los farmacéuticos de hospital.

medicine such as oncology, psychiatry, HIV, cardiovascular therapy and transplants. Its widespread implementation requires the setting up of multi-disciplinary teams, and HPDs can play an essential role in the integration of PG into healthcare routines. There are, however, major barriers to the implementation of PG by HPDs at a large scale. These include the translation of research into clinical practice, the difficulty in selecting validated genomic biomarkers, the slow acceptance and demand of PK by clinicians, limited PK training at hospital pharmacies, the high initial cost of the infrastructure required, and the controversial cost/effectiveness ratio of PK tests<sup>8</sup>. Despite initial forecasts, PG has not as yet been implemented in clinical practice as widely as expected.

The Spanish clinical PK and PG group (PKgen) was established in May 2008. One of its main goals was to encourage the implementation of PK in all HPDs. To do this, it was considered essential to gain a clear understanding of the degree to which this activity had been embraced by Spanish HPDs. An initiative was launched to draw up a catalog of hospitals with a CPU, with their respective portfolios of services, their availability to accommodate external residents and their rotation times. To this end, a survey was carried out, the results of which were presented at the 54th SEFH National Congress held in Zaragoza in 2009<sup>9</sup>. Only 40 HPDs reported carrying out PK activities, i.e., 39% of the hospitals accredited for training. This figure was far from the proposed standard of 80% set for 2020. In addition, these 40 hospitals did not conduct pharmacokinetic monitoring of all the drugs administered. Ninety-three percent monitored antibiotics (tobramycin only 80%). 88% digoxin, 75% theophylline, 48% methotrexate, 35% lithium, 80% classical antiepileptics (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital and valproic acid), 15% new antiepileptics, and 28% all immunosuppressants. The survey revealed two remarkable facts. One was the scarce involvement of HPDs in the teaching of this discipline (only 68% trained their own residents and only 35% [14 HPDs] also trained residents from other hospitals). The other was that only 53% (21) of HPDs had implemented most comprehensive PK model and also performed analytical drug determinations, while the remaining 48% (19 HPDs) only performed pharmacokinetic reports. Interestingly, 6 centers stated that they did not make dosing recommendations.

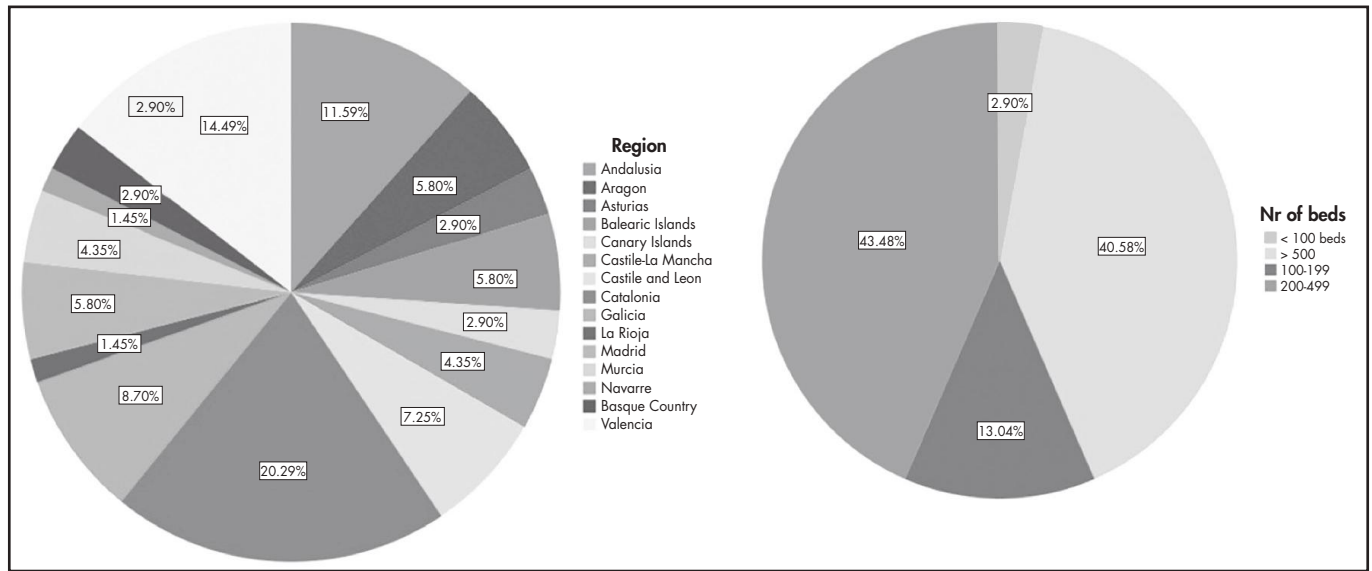
In 2012, a new survey was conducted to evaluate the situation of PG in Spanish HPDs. Thirty-two hospitals participated, of which approximately half (17 hospitals) claimed to perform PG tests, either for clinical (7 HPDs) or, for research (7 HPDs) purposes, or at least to be very interested in starting this type of activity in the near future (3 HPDs). The type of drugs analyzed in clinical tests varied from one HPD to another, although PG analyses of 5-FU (21% of HPDs surveyed), tacrolimus (14%), pegylated interferon + ribavirin (10%) and irinotecan (10%) were particularly common<sup>8</sup>.

A few years later, the PKgen group set about drawing up a map of the activity of the PK and PG units in Spain using a similar methodology, i.e., through a survey addressed to all HPDs. The aim was to provide an update of degree to which PK and PG had been implemented by HPDs; characterize the way in which these activities were developed in each HPD; describe the evolution of PK and PG activities over the years; and offer easily accessible and updated information on the training capacity of HPDs, which may be of use for residents wishing to be trained in these disciplines.

## Methods

An online survey was sent (1 March 2021) to SEFH members. In addition, in order to maximize its reach, the survey was also publicized through

Figure 1. General characteristics of the hospitals.



the PKgen's twitter account (@GrupoPKgen\_SEFH). The survey, developed using Google forms, contained 29 items and was structured into five blocks with general questions about the respondents' hospital and the clinical and educational activities carried out by the HPD, both in the field of PK and PG.

The section on clinical activities related to PK included questions on to the drugs monitored, the availability of a laboratory to determine plasma levels in the HPD, the computer programs used for dosage adjustment, and the information included in the PK report. As regards PG, questions asked whether the HPD performed genotyping and/or pharmacogenetic reporting tasks and what the scope of such activities was. As far as training in PK and PG was concerned, questions dealt with the respondents' hospital's resident training plan and its capacity to offer external rotations. Access to the survey was maintained for 3 months, during which time two reminder e-mails were sent to prospective respondents.

The results were exported to an Excel spreadsheet and possible discrepancies were analyzed. Duplicate responses were identified, and in those cases where the information collected was considered incomplete or

to contain errors of interpretation, respondents were contacted again and asked to send a corrected version.

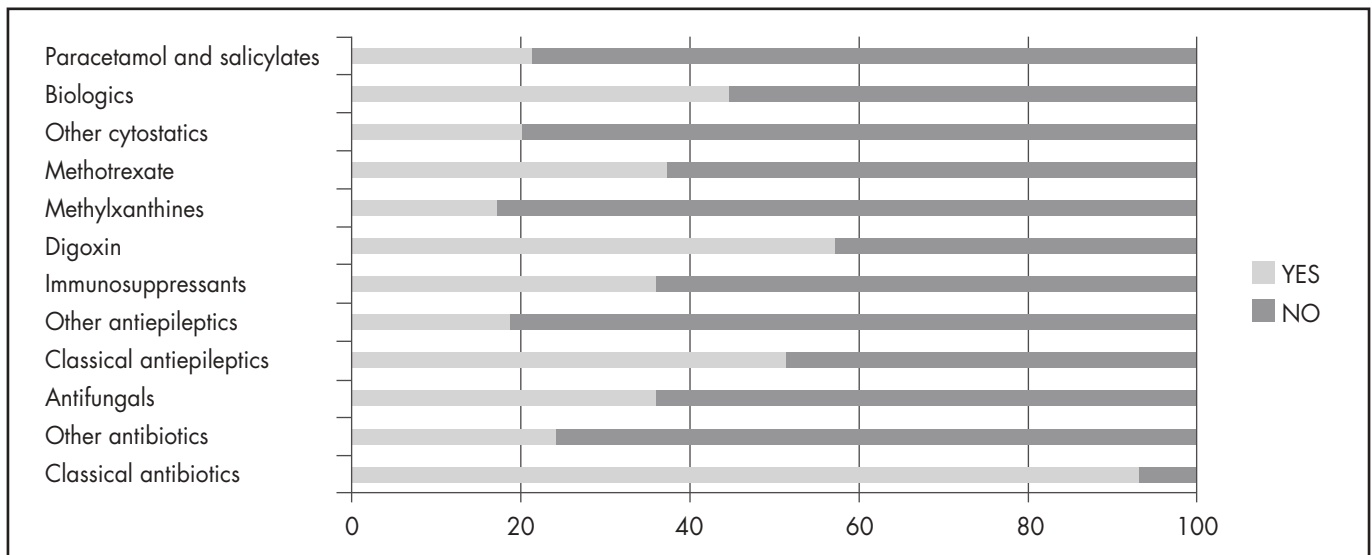
Google's My Maps application was used to create the PK and PG units map, importing responses as independent layers. The map included information on the availability of a PK laboratory in the HPD, the preparation of reports and the hospitals where clinical PG testing was performed.

## Results

A total of 69 hospitals nationwide responded to the survey. Figure 1 shows the geographical distribution and size of the hospitals (expressed in number of beds). Figure 2 shows the percentage of hospitals that performed pharmacokinetic monitoring of different drug groups. Table 1 shows the portfolio of services by drug group, specifying whether CPUs had an analytical laboratory, only engaged in pharmacokinetic reporting, or performed both functions.

As regards the use of computer programs by CPUs, it should be noted that the most frequently used application for making dose adjustments by means of

Figure 2. Pharmacokinetic monitoring of different pharmacological groups.



Bayesian methods was PKS® (93% of cases); NONMEM® was used by 22% of CPUs and Monolix® by 9%. It is important to note that 25% of CPUs used Excel sheets to prepare pharmacokinetic reports for certain drugs.

As regards training in PK (Figure 3), it was observed that it was during the second year of residency when most interns rotated through this area; the average duration of rotations was 3-6 months. On the other hand, 44% of the CPUs allowed external intern rotations, with a minimum duration of 1 week and a maximum duration of 3 months.

As regards PG, of the 69 hospitals that responded to the survey, 41% (n = 28) carried out this activity and 43% (n = 12) of these had a PG unit in their HPD. Seventy-two percent applied PG testing to hemato-oncology, followed by 15% who used PG in psychiatry. It should be noted that all 12 hospitals where PG determinations were performed at the HPD prepared clinical pharmacogenetic reports. With respect to training, only 25% of the hospitals offered residents the possibility of rotating through a PG unit, with those in their third year of residency being the most active in this regard. Furthermore, only seven HPDs offered external intern rotations. PK training results are shown in figure 4.

The information was compiled in an interactive map available at <http://bit.ly/mapaPKGen> (Figure 5). The map allows differentiation between the CPUs that draw up pharmacokinetic reports, those that also measure drug plasma levels in the pharmacy and hospitals that have a PG unit their HPD.

## Discussion

The survey conducted by the PKgen group in 2009 to determine the situation of PK in our country was answered by 72 Spanish HPDs. Only 40 performed PK activities, which accounted for 39% of all hospitals accredited for training<sup>9</sup>. Sixty-nine respondents of the current survey stated that their HPD carried out PK and/or PG healthcare activities. These figures reflect a significant growth in the number of HPDs performing PK work. Data from the *White Book of Hospital Pharmacy*<sup>10</sup>, published in 2019, show that 12% of HPDs perform plasma level determinations and 34% prepare pharmacokinetic reports. Although the 80% target established in the SEFH strategic plan is still a long way away, the trend is clearly encouraging. The degree of implementation of PK in Spain is similar to that observed in the rest of Europe. According to the 2010 survey of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP), 25% of HPDs performed clinical PK activities<sup>11</sup>. However, significant differences were observed with respect to the situation in the United States. In its 2018 national survey, the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) reported that the 97% of US hospitals performed clinical PK activities. Furthermore, in 85.5% of US hospitals, it was the pharmacist who was in charge of requesting PK monitoring tests and, in 84.5% of cases, pharmacists prepared the pharmacokinetic report indicating dose adjustments required<sup>12</sup>.

An analysis of the activity of CPUs in terms of drug families and comparing the results obtained by the survey discussed in this article with those of the baseline (2009) survey, classical antibiotics continue to be the main group of drugs monitored in Spanish hospitals. With respect to digoxin and classic antiepileptics, the number of hospitals that monitor them had remained unchanged. On the other hand, the percentage of hospitals performing therapeutic drug monitoring (TDM) of immunosuppressants and new antiepileptics has increased with respect to 2009. In addition, it is worth highlighting the new molecules that are now subject to TDM, especially biologics, antifungals and non-classical antibiotics. The implementation of TDM of biologics can be explained by the great progress made in the field of monoclonal antibody monitoring in recent years in the context of autoimmune conditions. Also noteworthy is the implementation of antifungals, which is probably the result of the publication of clinical guidelines with recommendations for TDM of those drugs<sup>13,14</sup>. Finally, the great progress that has been made in the field of anti-infectives, including the new insights gained into the influence of the PK/PD profile of antibiotics in their efficacy and safety, is reflected in the percentage of hospitals that monitor the plasma levels of non-classical antibiotics such as linezolid, beta-lactams, daptomycin and colistin nowadays.

With respect to the PK/PD model, the model based on analytical determination without preparation of a report was in the minority. PK reporting without analytical determination was, on the other hand, much more frequent, especially regarding three pharmacological groups: classical antibiotics, classical antiepileptics and digoxin. Finally, the ideal model, based on performing

**Table 1.** Activities performed by CPUs in Spanish HPDs

Service portfolio	Activity	Frequency	Percentage (%)
<b>Classical antibiotics (vancomycin/aminoglycosides)</b>	DA	0	0.0
	PKR	52	75.4
	DA + PKR	12	17.4
	n.a.	5	7.2
<b>Other antibiotics (betalactams/linezolid/daptomycin/colistin)</b>	DA	0	0.0
	PKR	7	10.1
	DA + PKR	10	14.5
	n.a.	52	75.4
<b>Antifungals (azoles/candins)</b>	DA	0	0.0
	PKR	16	23.2
	DA + PKR	8	11.6
	n.a.	45	65.2
<b>Classical antiepileptics (carbamazepine/phenytoin/phenobarbital/valproic acid)</b>	DA	0	0.0
	PKR	24	34.8
	DA + PKR	11	15.9
	n.a.	34	49.3
<b>Other antiepileptics (eslicarbazepine/ethosuximide/gabapentin/lamotrigine/levetiracetam)</b>	DA	0	0.0
	PKR	6	8.7
	DA + PKR	6	8.7
	n.a.	57	82.6
<b>Immunosuppressants (tacrolimus/everolimus/cyclosporine)</b>	DA	1	1.4
	PKR	13	18.8
	AD + PKR	10	14.5
	n.a.	45	65.2
<b>Digoxin</b>	AD	0	0.0
	PKR	26	37.7
	AD + PKR	13	18.8
	n.a.	30	43.5
<b>Methylxanthines (theophylline/caffeine)</b>	AD	1	1.4
	PKR	4	5.8
	AD + PKR	7	10.1
	n.a.	57	82.6
<b>Methotrexate</b>	AD	2	2.9
	PKR	16	23.2
	AD + PKR	7	10.1
	n.a.	44	63.8
<b>Other cytostatics</b>	AD	1	1.4
	PKR	4	5.8
	AD + PKR	9	13.0
	n.a.	55	79.7
<b>Biologics (adalimumab/certolizumab/infliximab/ustekinumab/vedolizumab)</b>	AD	1	1.45
	PKR	15	21.74
	AD + PKR	14	20.29
	n.a.	39	56.52
<b>Paracetamol and salicylates</b>	AD	1	1.4
	PKR	5	7.2
	AD + PKR	8	11.6
	n.a.	55	79.7

AD: analytical determination; n.a.: no information available; PKR: pharmacokinetic report.

Figure 3. Training in pharmacokinetics units.

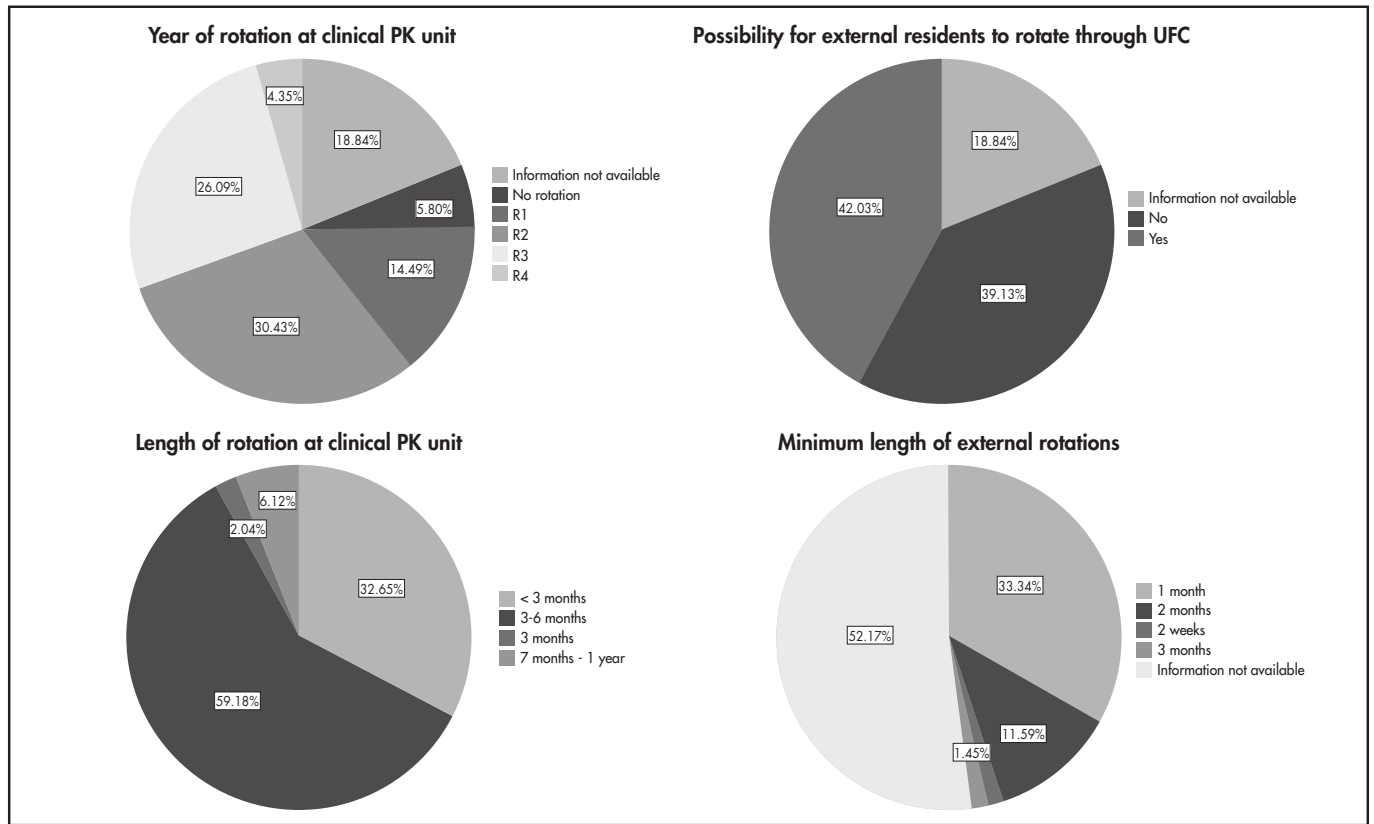
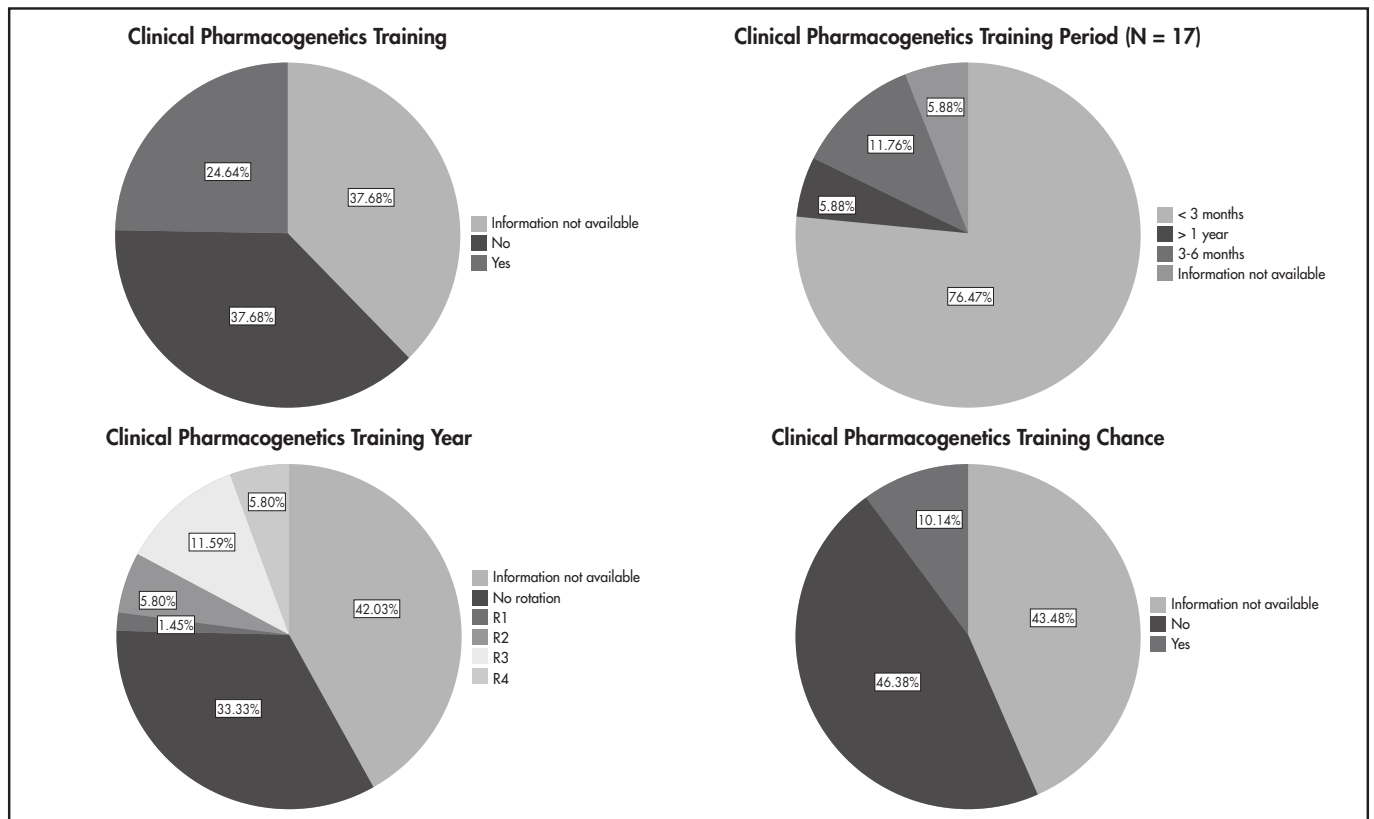
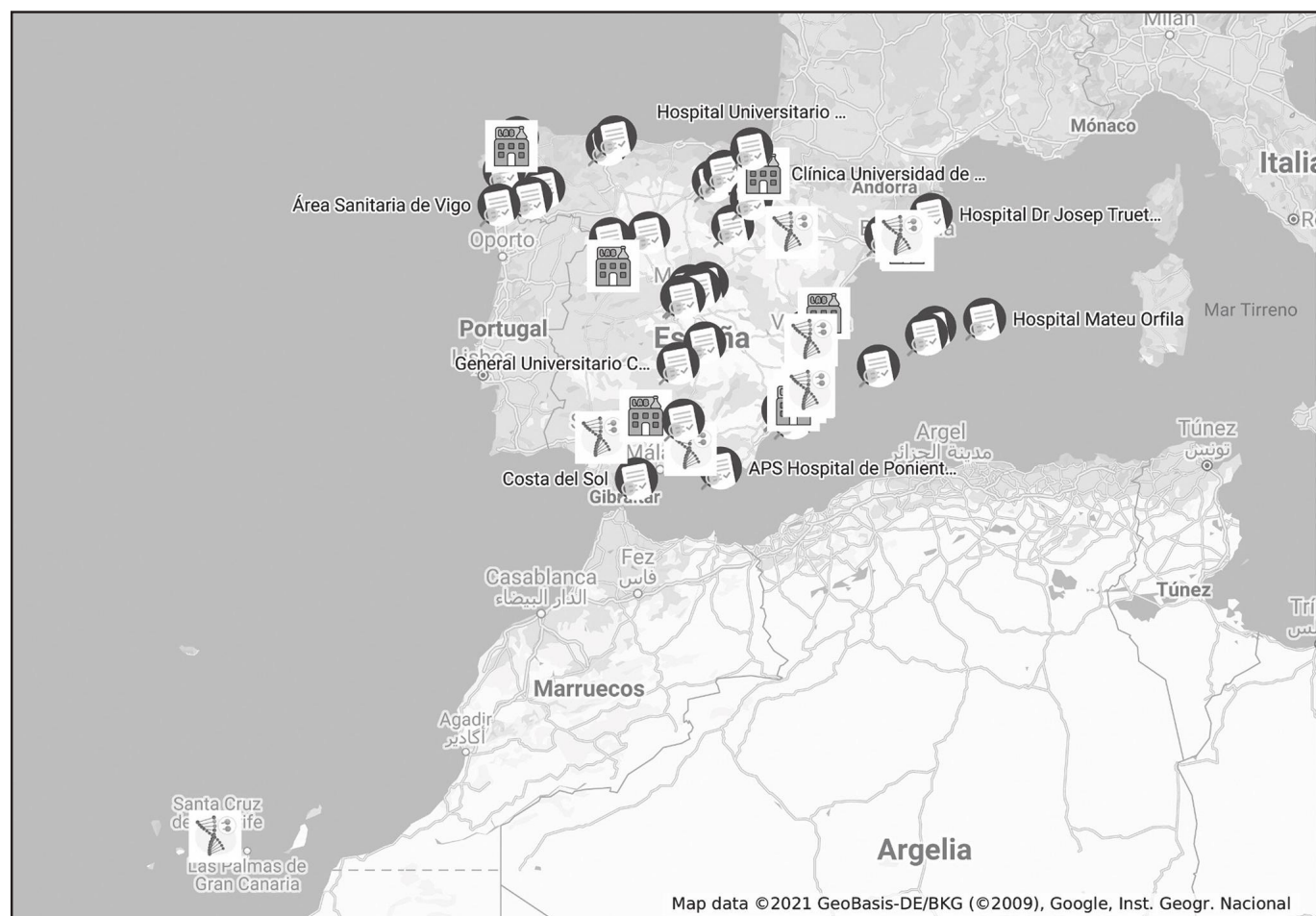


Figure 4. Training in pharmacogenetics units.



**Figure 5.** Pharmacokinetics and pharmacogenetics units map.

analytical determination and preparing pharmacokinetic reports prevailed in the case of drugs where TDM implementation was more recent, such as immunosuppressants, antiepileptics and non-classical antibiotics. These results may be due to the fact that inclusion of the monitoring of new drugs in the service portfolio of Spanish hospitals is largely driven by HPDs, and it is therefore HPDs that have taken the initiative in recent years in the development and implementation of TDM of new molecules in clinical practice. Despite this, a decrease was observed in the proportion of hospitals in which PK determinations and preparation of reports was performed (14%) with respect to the situation in 2009, when 53% of HPDs performed analytical determinations<sup>9</sup>. In this regard, the PKGen group continues to support the implementation CPUs, following the guidelines of the optimal quality model, where HPDs perform analytical determinations and steadily expand their portfolio of services.

As regards PG, an increase was observed in the number of HPDs engaging in this activity. Specifically, when comparing the results of the current survey with those of 2012, a trend was observed towards the translation of research into clinical practice. However, there is still a long way to go since 60% of the hospitals surveyed do not engage in PG activities, which is consistent with the scarce training offered to residents in that field. These results are similar to those published in the *White Book of Hospital Pharmacy*, which states that involvement of residents in PG activities is low<sup>15</sup>, and that the involvement of HPDs in PG activities is limited and to larger hospitals. The presence of hospital pharmacists specialized in genetics is still negligible in our country, especially if we compare it with the situation in other countries. According to the 2019 ASHP survey, 5% of hospitals in the US have pharmacists who recommend or schedule PG tests to assist in the drug selection and dosing process, and 4% have at least one pharmacist as an expert consultant in a clinical PG service<sup>12</sup>. In Spain, PG is an incipient activity that should be expanded in the coming years.

The results of the survey showed an increase in the performance of PK and PG activities in HPDs, as compared to the data from the baseline survey. The therapeutic monitoring of biologics, immunosuppressants and non-classical antibiotics having been implemented since 2009. However, the percentage of hospitals applying the ideal model based on analytical determinations and preparation of pharmacokinetic reports by HPDs has decreased.

The data obtained provide an up-to-date snapshot of the situation of PK and PG units in Spanish HPDs that will be instrumental in facilitating the training of residents in these disciplines and will help promote their development.

## Funding

No funding.

## Acknowledgments

Compilation of the clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics units map was part of the PKGen group's 2020-2022 strategic plan. The authors would like to thank to their fellow members of the coordination group (Azucena Aldaz Pastor, María Goretti López Ramos, Remedios Marqués Miñana, Patricio Mas Serrano, Juan Eduardo Megías Vericat, Javier Milara Paya and Dolors Soy Muner) for their contribution to the development of the questionnaire and to the analysis and clarification of discrepancies in the results.

## Conflict of interest

No conflict of interest.

## Bibliography

1. Ensom H, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ. Clinical Pharmacokinetics in the 21st Century. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34(4):265-79.
2. Puente V, Almendros R, Prada J. Situación actual de la farmacocinética clínica en la red de hospitales públicos de Castilla y León. *Farm Hosp.* 2008;32(2):133-4.
3. Norris RL, Martin JH, Thompson E, Ray JE, Fullinaw RO, Joyce D, et al. Current status of therapeutic drug monitoring in Australia and New Zealand: A need for improved assay evaluation, best practice guidelines, and professional development. *Ther Drug Monit.* 2010;32(5):615-23.
4. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AEG, Urban GA, Dincer C. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends Biotechnol.* 2020;38(11):1262-77. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.03.001
5. Domínguez-Gil Hurlé A (coord.) Monitorización de Fármacos en la Práctica Clínica. 2015. p. 57-83.
6. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: A systematic review. *Ther Drug Monit.* 2005;27(1):10-7.
7. Aldaz A. Pharmacogenetics and the hospital pharmacy. *Farm Hosp.* 2011; 35(4):163-4.
8. Milara X. Farmacogenética en Farmacia Hospitalaria: presente y futuro. [Internet] II Jornadas de excelencia en Farmacia hospitalaria. 2017 [accessed 18/05/2021]. Available at: [https://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2017/05/Jornadas\\_documento\\_resumen\\_III\\_Jornada\\_Excelencia\\_FH.pdf](https://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2017/05/Jornadas_documento_resumen_III_Jornada_Excelencia_FH.pdf)
9. Aldaz A, Soy D, Calvo MV, Porta B, Mas P, Ferriols R, et al. Encuesta Cartera de Servicios ofertada por el Servicio de Farmacia en el Área de Farmacocinética [Internet]. Congreso Nacional SEFH. Zaragoza; 2009 [accessed 05/21/2021]. Available at: <https://www.sefh.es/54congresoInfo/documentos/ponencias/1098.pdf>
10. Pérez Encinas M (coord.) El Libro Blanco de la Farmacia Hospitalaria [Internet]. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2020 [accessed 06/13/2021]. Available at: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2019/libro\\_blanco\\_de\\_la\\_farmacia\\_hospitalaria.pdf?ts=20200902164230](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2019/libro_blanco_de_la_farmacia_hospitalaria.pdf?ts=20200902164230)
11. Frontini R, Miharija-Gala T, Sykora J. EAHF survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: parts 4 and 5. Clinical services and patient safety [Internet]. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2013 [accessed 08/05/2021];20(2):69-73. Available at: <https://ejhp.bmj.com/content/20/2/69>
12. Pedersen CA, Schneider PJ, Ganio MC, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing—2019. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(13):1026-50.
13. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1162-76. DOI: 10.1093/jac/dkt508
14. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [accessed 06/13/2021];46(6):1127-53. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32383061/>
15. Pérez-Encinas M, Lozano-Blázquez A, García-Pellicer J, Torre-Lloveras I, Poveda-Andrés JL, Calleja-Hernández MÁ. Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España. *Farm Hosp* [Internet]. 2021 [accessed 08/19/2021];45(1):32-40. Available at: <https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/view/11611>



## PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

### Software de contenido farmacocinético para la monitorización terapéutica de fármacos: Protocolo de revisión exploratoria

#### Pharmacokinetic software for therapeutic drug monitoring: A scoping review protocol

Paula del Valle-Moreno, Pablo Ciudad-Gutiérrez, Laura Herrera-Hidalgo, Ana Belén Guisado-Gil, María Victoria Gil-Navarro

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España.

#### Autor para correspondencia

Laura Herrera Hidalgo  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Avenida Manuel Siurot, s/n  
41013 Sevilla. España.

Correo electrónico:  
laura.herrera.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 15 de julio de 2021;  
aceptado el 20 de julio de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11798

#### Cómo citar este trabajo

Del Valle-Moreno P, Ciudad-Gutiérrez P, Herrera-Hidalgo L, Guisado-Gil AB, Gil-Navarro MV. Software de contenido farmacocinético para la monitorización terapéutica de fármacos: Protocolo de revisión exploratoria. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S109-12

## Resumen

**Objetivo:** Los nomogramas, ecuaciones y *software* de contenido farmacocinético se consideran las principales herramientas disponibles para la monitorización farmacocinética clínica. Debido a su gran aplicabilidad en numerosos grupos de fármacos, el empleo de *software* se encuentra ampliamente extendido en la práctica clínica. Generalmente, el objetivo principal de los estudios que incluyen el uso de estos *software* no es la descripción de los mismos, por lo que la información disponible es escasa y, además, no se dispone de una revisión que aúne toda la información disponible referente a este tipo de *software*. El objetivo de este estudio será sintetizar la evidencia disponible sobre los distintos *software* de aplicación en la monitorización farmacocinética para facilitar a los usuarios su identificación, evaluación y selección.

**Método:** Se realizará una revisión exploratoria de la literatura cuyo protocolo se describe en este artículo, de acuerdo con las recomendaciones PRISMA para la elaboración de revisiones exploratorias y publicación de protocolos. Se realizará una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Embase, OpenAire y Bielefeld Academic Search Engine. Se incluirán en el estudio aquellos *software* detectados de los que se disponga de la siguiente información: nombre del *software*, desarrollador/comercializador, tipo de análisis farmacocinético y fármacos incluidos.

**Resultados:** En este estudio se espera realizar una síntesis de las características más relevantes en la práctica clínica de los *software* de contenido farmacocinético disponibles en el mercado. Se realizará una

## Abstract

**Objective:** Nomograms, equations and pharmacokinetic software are considered the main tools available for therapeutic drug monitoring. Due to its great applicability to various groups of drugs, the use of software is widely extended in clinical practice. The main goals of the studies using this type of software do not normally include the description of its features, therefore, the information about its characteristic is scarce. Moreover, no review of the literature has been published that brings together all the information available about these software. The present study aimed to synthesize the available evidence regarding software applied to therapeutic drug monitoring to facilitate its identification, evaluation and selection by users.

**Method:** This article describes a scoping review protocol, developed following the PRISMA-P and PRISMA-ScR guidelines. An electronic literature search was performed in MEDLINE, EMBASE, OpenAire and BASE (Bielefeld Academic Search Engine) databases. Only those software for which the following information was available were included: name of the software, developer/marketer, type of pharmacokinetic analysis allowed, and drugs included in the analysis.

**Results:** In this study we will synthesize the most relevant characteristics for the clinical practice of the pharmacokinetic software available. A critical appraisal of the sources if information will be included. Also, if it is possible, a comparison of the available tools will be carried out

## PALABRAS CLAVE

Monitorización terapéutica de fármacos; Software; Farmacocinética; Cálculo de dosis de medicamentos; Farmacoterapia asistida por ordenador.

## KEYWORDS

Therapeutic drug monitoring; Software; Pharmacokinetics; Drug dosage calculations; Computer assisted drug therapy.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

síntesis narrativa crítica de las fuentes de información utilizadas. Además, se llevará a cabo, si es posible, una comparación de los mismos para facilitar la evaluación y selección por parte de los usuarios.

**Conclusiones:** Los *software* de contenido farmacocinético se han convertido en un recurso fundamental en la práctica de la monitorización terapéutica de fármacos. La evidencia disponible en la actualidad es escasa y no permite a los usuarios realizar de forma rápida y eficiente un análisis comparativo entre los distintos *software* disponibles. El análisis sobre las características principales y comparación entre los distintos *software* de aplicación farmacocinética será de gran utilidad a sus usuarios para una mayor integración de estas herramientas en la práctica asistencial.

## Introducción

Desde la década de los 70, la farmacocinética clínica se ha utilizado como una herramienta para optimizar los regímenes posológicos de determinados fármacos, con el fin de maximizar su efectividad y evitar efectos adversos indeseados. Para ello, es necesario considerar aquellos factores demográficos, genéticos, biológicos y parámetros clínicos que puedan influir en la variabilidad inter o intraindividual de las concentraciones plasmáticas de los fármacos candidatos a monitorización farmacocinética. En la práctica clínica, la monitorización farmacocinética se aplica a aquellos fármacos en los que existe buena correlación entre los niveles plasmáticos y el efecto farmacológico, con elevada variabilidad interindividual, con estrecho margen terapéutico y cuyas concentraciones plasmáticas objetivo son difíciles de alcanzar y/o presentan elevada toxicidad fuera del margen terapéutico<sup>1,2</sup>. Los grupos farmacoterapéuticos frecuentemente incluidos en los programas de monitorización farmacocinética son anticonvulsivantes, antimicrobianos e inmunosupresores, entre otros. La monitorización farmacocinética de estos grupos de fármacos ha permitido alcanzar los efectos terapéuticos deseados de una forma rápida y segura con beneficios claros en resultados en salud<sup>3</sup>.

Actualmente, existen diversas estrategias para optimizar la dosificación de fármacos, entre las que destacan el uso de nomogramas, las ecuaciones matemáticas y la monitorización farmacocinética basada en modelos poblacionales y apoyada en *software*. Los nomogramas son gráficos que permiten relacionar la dosis de fármaco recomendada con otras características del paciente, como pueden ser la función renal, el peso corporal o la concentración plasmática del fármaco<sup>4</sup>. Estos gráficos están basados en estudios farmacocinéticos poblacionales o análisis estadísticos de la población en estudio y suponen una herramienta accesible y fácilmente aplicable para el ajuste posológico. Por otro lado, el uso de ecuaciones matemáticas permite realizar una estimación estática de parámetros farmacocinéticos en el momento en el que se obtienen los niveles plasmáticos del fármaco. Esta aproximación aporta información objetiva de un momento concreto, pero no permite su adaptación ante cambios significativos en la situación clínica de los pacientes. Finalmente, el uso de modelos poblacionales implementados en *software* permite combinar los datos observados en el paciente con un modelo farmacocinético poblacional para la estimación de parámetros farmacocinéticos. En general, estos *software* se basan en el teorema de Bayes, lo que permite realizar predicciones y recomendaciones posológicas teniendo en cuenta las variaciones del paciente respecto al modelo poblacional<sup>5,6</sup>.

El uso de *software* farmacocinético está en auge debido al gran desarrollo de modelos poblacionales farmacocinéticos y al elevado número de fármacos cuya dosificación podría optimizarse mediante la monitorización farmacoterapéutica, de manera que son una herramienta muy valorada en la práctica clínica habitual<sup>7</sup>. Su uso generalizado está condicionado por la escasa información disponible relativa a estos *software*, su accesibilidad limitada y, en ocasiones, las dificultades técnicas que conlleva su uso para los usuarios no especializados. Además, algunos autores señalan que la mayoría de *software* de monitorización farmacocinética requieren un mayor desarrollo para mejorar su facilidad de uso, su capacidad de almacenamiento de datos y la generación de informes<sup>6</sup>.

En los últimos años se ha producido un incremento en el desarrollo y la oferta de *software* de monitorización farmacocinética. La información disponible de cada uno de ellos es escasa y heterogénea, lo que dificulta la selección de este tipo de herramientas a los profesionales sanitarios. A

in order to facilitate the evaluation and selection of pharmacokinetic software.

**Conclusions:** Pharmacokinetic software has become a relevant tool for therapeutic drugs monitoring. Currently available evidence on such tools is scarce, which precludes a rapid and effective comparative analysis between the different options available. An analysis of the main characteristics and a comparison between different pharmacokinetic software will be useful to the users, leading to a greater integration of these tools in healthcare practice.

esto se le une la falta de descripciones detalladas y datos técnicos sobre los mismos, debido a que la mayoría de los estudios publicados tienen como objetivo destacar las intervenciones clínicas realizadas mediante la aplicación de este tipo de herramientas y no a la descripción o análisis de las mismas.

El objetivo de la revisión exploratoria es identificar los principales *software* empleados en la monitorización e individualización posológica de fármacos que se encuentren disponibles en la actualidad y describir sus características principales, con el fin de facilitar y promover su aplicación en la práctica clínica por los profesionales sanitarios.

## Métodos

### Diseño del estudio

Este protocolo ha sido desarrollado de acuerdo con las recomendaciones PRISMA-P<sup>10</sup> para la publicación de protocolos de revisiones sistemáticas y metaanálisis, utilizando la metodología descrita en el Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual<sup>11</sup>. Se han realizado las modificaciones necesarias para su adaptación a una revisión exploratoria.

Esta revisión exploratoria ha sido diseñada siguiendo las recomendaciones PRISMA-ScR<sup>12</sup> y ha sido registrada en el registro internacional Open Science Framework (ID: 10.17605/OSF.IO/M53NF).

### Participación de los pacientes y el público

No involucramos a los pacientes ni al público en la realización de este protocolo.

### Criterios de elegibilidad

- Los estudios se seleccionarán de acuerdo con los siguientes criterios:
- Criterios de inclusión: Se incluirán aquellos estudios que identifiquen *software* de contenido farmacocinético clínico útiles para la monitorización terapéutica de fármacos en población adulta y pediátrica. No habrá restricción alguna respecto al diseño de los estudios o al grupo de fármacos incluidos.
  - Criterios de exclusión: e excluirán aquellos trabajos desarrollados en un idioma distinto al inglés o al español o de los que no se disponga del texto completo.

### Fuentes de información

Se realizará una búsqueda bibliográfica en dos bases de datos biomédicas: Medline, a través del sistema de búsqueda PubMed, y Embase. Paralelamente, se realizará una búsqueda complementaria en las bases de datos electrónicas OpenAire y Bielefeld Academic Search Engine (BASE), donde se consultará la información publicada como literatura gris. Asimismo, se incluirán manualmente aquellos artículos de interés para el estudio detectados a través de análisis de citas y que no aparezcan entre los resultados de la estrategia de búsqueda que se describe a continuación.

### Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda que se llevará a cabo en las bases de datos biomédicas de Medline y Embase consistirá en una combinación de términos indexados y términos libres, adaptados a cada base de datos. Esa estrategia se detalla de forma completa en la tabla 1.



**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda de las diferentes bases de datos biomédicas

Base de datos biomédica	Estrategia de búsqueda
PubMed	("therapeutic drug monitoring" OR "Drug Dosage Calculations") AND ("software" OR "Drug Therapy, Computer-Assisted" [MeSH Terms] OR "Population pharmacokinetics")
Embase	('therapeutic drug monitoring' OR 'drug dosage calculations') AND ('software'/exp OR 'computer assisted drug therapy'/exp OR 'population pharmacokinetics'/exp)

Para la búsqueda en la base de datos OpenAire se emplearán los términos "therapeutic drug monitoring" y "software", y en la base de datos BASE se incluirán los términos "therapeutic drug monitoring", "drug therapy software", "drug dosage software" y "pharmacokinetic software".

Adicionalmente, se realizará una actualización de la búsqueda antes de finalizar el proceso de extracción de datos para identificar los estudios que puedan haber sido publicados entre la fecha de cierre de la búsqueda y el final del proceso de extracción de datos.

Todas las referencias y textos completos disponibles identificados mediante la búsqueda bibliográfica se exportarán a la herramienta de gestión de referencias Mendeley® para la posterior clasificación de los estudios encontrados como duplicados, incluidos o excluidos.

## Registro de los estudios

### Proceso de selección

#### — Selección de los estudios

La selección de los artículos se realizará por parte de dos revisores independientes. Tras eliminar los duplicados, se realizará una selección preliminar de los artículos mediante el análisis de títulos y resúmenes. Los artículos seleccionados en esta primera fase serán analizados en profundidad mediante la lectura del texto completo y se seleccionarán aquellos que cumplan los criterios de elegibilidad. Las discrepancias en la selección se resolverán mediante discusión y, en el caso de no llegar a un acuerdo, la decisión corresponderá a un tercer revisor. Las razones de exclusión de estudios serán registradas. Ninguno de los autores de la revisión será ciego a los títulos de las revistas, los autores o sus datos de filiación.

#### — Selección de software

Se identificarán todos los software descritos o nombrados en los estudios seleccionados. Cuando la información aportada por los estudios no sea suficiente para la correcta selección, se realizará una búsqueda adicional en plataformas digitales y, en los casos que sea posible, se contactará con el equipo de desarrollo y soporte del software para solicitar información requerida en este estudio y garantizar que cumple con las características descritas.

Aquellos software de los que no se disponga información suficiente para la extracción de las variables fijadas y su posterior evaluación, serán recogidos en un anexo o tabla para que los datos encontrados puedan ser de utilidad para su identificación por parte de los usuarios. La información mínima requerida para ello será: nombre del software, desarrollador/comercializador, tipo de análisis farmacocinético y fármacos incluidos.

### Gestión de datos

Los datos serán recogidos mediante una tabla *ad hoc* creada en una hoja de cálculo Excel® donde toda la información recopilada quedará registrada y clasificada en función de las distintas variables.

#### — Proceso de selección y extracción de datos

Las variables previamente definidas serán extraídas de cada estudio para la identificación y análisis de los software. La extracción de datos de los estudios seleccionados será realizada por dos miembros del equipo que trabajarán por pares. Cualquier discrepancia que pueda surgir durante el proceso se resolverá mediante discusión y consenso. En el caso de que

no se llegue a un acuerdo, se incluirá a un tercer investigador en la discusión y, finalmente, se procederá a una votación.

## Variables de estudio

Se recogerán los siguientes datos para cada uno de los software identificados:

- Identificación.
- Desarrollador/comercializador.
- Año y país de creación.
- Descripción general de su propósito.
- Fármacos incluidos.
- Población diana.
- Tipo de análisis farmacocinético disponible.
- Posibilidad de emitir informes, crear gráficos y su integración con otros sistemas.
- Posibilidad de incluir fármacos nuevos por el usuario o bajo petición al desarrollador.
- Inclusión por defecto o no de datos poblacionales.
- Posibilidad de incluir poblaciones nuevas por el usuario o bajo petición al desarrollador.
- Vías de obtención de acceso al software: página web, correo electrónico o número de teléfono del promotor.
- Idiomas en los que está disponible.
- Última actualización.
- Suscripción: de pago o de acceso libre.
- Experiencia de uso: práctica clínica, investigación o desconocido.
- Número de publicaciones en las que aparece.

## Valoración crítica de las fuentes

Los artículos seleccionados para la detección de software serán analizados individualmente. Para sintetizar sus características se recogerán las siguientes variables: Identificación, objetivo del estudio, software detectados, descripción del software (sí/no), año de publicación.

Cuando sea necesario realizar una búsqueda adicional en plataformas digitales y/o contactar con el equipo de desarrollo y soporte del software para solicitar información, la fuente de información y los datos recogidos serán agrupados y sintetizados.

## Resultados

### Búsqueda bibliográfica

En primer lugar, se mostrarán los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica mediante un diagrama de flujo PRISMA que recogerá los estudios seleccionados y aquellos que han sido descartados por título y resumen, duplicidad o por criterio de exclusión y el motivo de descarte. Las características de los artículos seleccionados se expondrán en una tabla.

### Fuentes de información

Se llevará a cabo una síntesis narrativa de las fuentes de información utilizadas en este estudio. Además, se sintetizarán las características de los artículos seleccionados y la información obtenida mediante búsquedas en plataformas digitales o contactar con el equipo de desarrollo y soporte del software mediante tablas o gráficos.

## Software

Se elaborará una tabla descriptiva de los software detectados en la que se incluirán las variables seleccionadas (descritas en el apartado "Variables del estudio"). De este modo, se expondrán las principales características de los software seleccionados que permita el análisis y selección por parte de los usuarios. Se añadirá una segunda tabla o anexo con aquellas herramientas de las que no se ha podido obtener una información mínima (descrita en el apartado "Proceso de selección").

Se llevará a cabo una clasificación de los software según los fármacos incluidos en cada uno de ellos. Se agruparán en función de la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC) y esta información se presentará en

forma de gráfico o tablas que permitan al usuario identificar los *software* disponibles según el área farmacoterapéutica de interés.

Según los resultados que se obtengan, si se considera oportuno, se llevará a cabo un análisis comparativo de los *software* detectados. Para ello se elaborará una escala, sistema de puntuación o clasificación que permita evaluar la calidad de dichos *software*. Se detallará el tipo de herramienta empleada y el proceso de evaluación.

## Síntesis de resultados

No se espera encontrar datos adecuados para la realización de una síntesis cuantitativa. Toda la información será categorizada y se llevará a cabo una síntesis narrativa y cualitativa de la evidencia. Se utilizarán tablas y figuras para ofrecer una visión global de la evidencia encontrada.

## Riesgo de sesgo en los estudios individuales

La evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo son apartados opcionales en las revisiones exploratorias<sup>12</sup> y, con frecuencia no son incluidas. Si finalmente se decide así, se describirán los métodos utilizados. El fundamento de esta decisión y las razones para la elección de las pertinentes herramientas de evaluación serán apartados.

## Discusión

Actualmente, los *software* de contenido farmacocinético constituyen una herramienta fundamental para la monitorización terapéutica de fármacos y se han convertido en un recurso esencial en la práctica clínica. Los resultados de este estudio permitirán a los usuarios identificar de manera directa y eficiente el *software* más apropiado de acuerdo con sus necesidades de funcionalidad y usabilidad. De manera complementaria, en el apartado de discusión los autores realizarán una clasificación de la calidad de los *software* en función de sus características para facilitar su selección a los usuarios.

Para el desarrollo del protocolo de este estudio se han seguido dos de las guías PRISMA: la guía para la elaboración de protocolos<sup>10</sup> y la guía para la elaboración de revisiones exploratorias<sup>12</sup>, además de la metodología descrita en el Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual<sup>11</sup>. La decisión

de realizar una revisión exploratoria surge de la necesidad de tener una visión general de la evidencia existente sobre *software* de contenido farmacocinético tras identificar una escasa disponibilidad de literatura científica en este ámbito. La obtención de un mapeo de la literatura enfocada en esta área nos permitirá sintetizar los conocimientos e identificar vacíos existentes en la investigación.

Una de las limitaciones del estudio es que solo incluye artículos publicados en inglés y español, lo que podría llevar a la pérdida de información relevante que esté redactada en otros idiomas. No obstante, se espera que los estudios incluidos a partir de la literatura gris confieran superioridad a la revisión, ya que este asunto es especialmente sensible a este tipo de búsqueda al ser probable que existan programas informáticos sobre los cuales no se haya publicado nunca un artículo científico, pero sí puedan ser identificados a través de estas fuentes. Además, no se aplicará ningún tipo de restricción respecto a los años de publicación de los estudios seleccionados.

La principal fortaleza de nuestro estudio es que, hasta donde sabemos, es el primer estudio que englobará un análisis descriptivo y comparativo de todos los *software* de contenido farmacocinético disponibles en el mercado para la monitorización terapéutica. Otra de las fortalezas de este estudio es que se llevará a cabo siguiendo estándares metodológicos mundialmente reconocidos, que respaldan la calidad de los resultados. Tanto el cribado primario de los artículos como la extracción de datos se realizará por dos investigadores independientes con experiencia en esta metodología para minimizar la probabilidad de sesgos personales.

En resumen, este trabajo supondrá un avance en el conocimiento y selección de *software* de contenido farmacocinético aplicables a la práctica clínica, permitiendo la elección individualizada por parte de los usuarios en función de sus requerimientos y necesidades.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. Korean J Intern Med. 2009;24(1):1-10. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.1.1
2. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Ther Drug Monit. 2005;27(1):10-7. DOI: 10.1097/00007691-200502000-00004
3. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl ML. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69 Suppl 1:25-32. DOI: 10.1007/s00228-013-1504-x
4. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. Lancet Infect Dis. 2014;14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
5. Turner RB, Kojiro K, Shephard EA, Won R, Chang E, Chan D, et al. Review and Validation of Bayesian Dose-Optimizing Software and Equations for Calculation of the Vancomycin Area Under the Curve in Critically Ill Patients. Pharmacotherapy. 2018;38(12):1174-83. DOI: 10.1002/phar.2191
6. De Velde F, Mouton JW, De Winter BCM, Van Gelder T, Koch BCP. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. Pharmacol Res. 2018;134:280-8. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.07.005
7. Chai MG, Cotta MO, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit? Pharmaceutics. 2020;12(7):638. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070638
8. Manjunath PP, Michael N, Keith AR, Thomas PL. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. Adv Drug Deliv Rev. 2014;77:50-7. DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.016
9. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Wüthrich N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. Clin Pharmacokinet. 2013;52(1):9-22. DOI: 10.1007/s40262-012-0020-y
10. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al.; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015;350:g7647. DOI: 10.1136/bmj.g7647
11. Aromataris E, Munn Z (eds.). JBI Manual for Evidence Synthesis (Internet). JBI; 2020. Disponible en: <https://synthesismanual.jbi.global>. DOI: 10.46658/JBIMES-20-01
12. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews [PRISMA-ScR]: checklist and explanation. Ann Intern Med. 2018;169(7):467-73. DOI: 7326/M18-0850.



## PROTOCOL

Bilingual edition English/Spanish

### Pharmacokinetic software for therapeutic drug monitoring: A scoping review protocol

#### Software de contenido farmacocinético para la monitorización terapéutica de fármacos: Protocolo de revisión exploratoria

Paula del Valle-Moreno, Pablo Ciudad-Gutiérrez, Laura Herrera-Hidalgo, Ana Belén Guisado-Gil, María Victoria Gil-Navarro

Pharmacy Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Spain.

## Author of correspondence

Laura Herrera Hidalgo  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Avenida Manuel Siurot, s/n  
41013 Sevilla. Spain.

Email:  
laura.herrera.sspa@juntadeandalucia.es

Received 15 July 2021;

Accepted 20 July 2021.

DOI: 10.7399/fh.11798

### How to cite this paper

Del Valle-Moreno P, Ciudad-Gutiérrez P, Herrera-Hidalgo L, Guisado-Gil AB, Gil-Navarro MV. Pharmacokinetic software for therapeutic drug monitoring: A scoping review protocol. *Farm Hosp.* 2021;45(Suppl 1):S109-12

## Abstract

**Objective:** Nomograms, equations and pharmacokinetic software are considered the main tools available for therapeutic drug monitoring. Due to its great applicability to various groups of drugs, the use of software is widely extended in clinical practice. The main goals of the studies using this type of software do not normally include the description of its features, therefore, the information about its characteristic is scarce. Moreover, no review of the literature has been published that brings together all the information available about these software. The present study aimed to synthesize the available evidence regarding software applied to therapeutic drug monitoring to facilitate its identification, evaluation and selection by users.

**Method:** This article describe a scoping review protocol, developed following the PRISMA-P and PRISMA-ScR guidelines. An electronic literature search was performed in MEDLINE, EMBASE, OpenAire and BASE (Bielefeld Academic Search Engine) databases. Only those software for which the following information was available were included: name of the software, developer/marketer, type of pharmacokinetic analysis allowed, and drugs included in the analysis.

**Results:** In this study we will synthesized the most relevant characteristics for the clinical practice of the pharmacokinetic software available. A critical appraisal of the sources if information will be included. Also, if it is possible, a comparison of the available tools will be carried out

## Resumen

**Objetivo:** Los nomogramas, ecuaciones y *software* de contenido farmacocinético se consideran las principales herramientas disponibles para la monitorización farmacocinética clínica. Debido a su gran aplicabilidad en numerosos grupos de fármacos, el empleo de *software* se encuentra ampliamente extendido en la práctica clínica. Generalmente, el objetivo principal de los estudios que incluyen el uso de estos *software* no es la descripción de los mismos, por lo que la información disponible es escasa y, además, no se dispone de una revisión que aúne toda la información disponible referente a este tipo de *software*. El objetivo de este estudio será sintetizar la evidencia disponible sobre los distintos *software* de aplicación en la monitorización farmacocinética para facilitar a los usuarios su identificación, evaluación y selección.

**Método:** Se realizará una revisión exploratoria de la literatura cuyo protocolo se describe en este artículo, de acuerdo con las recomendaciones PRISMA para la elaboración de revisiones exploratorias y publicación de protocolos. Se realizará una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Embase, OpenAire y Bielefeld Academic Search Engine. Se incluirán en el estudio aquellos *software* detectados de los que se disponga de la siguiente información: nombre del *software*, desarrollador/comercializador, tipo de análisis farmacocinético y fármacos incluidos.

**Resultados:** En este estudio se espera realizar una síntesis de las características más relevantes en la práctica clínica de los *software* de contenido farmacocinético disponibles en el mercado. Se realizará una

## KEYWORDS

Therapeutic drug monitoring; Software; Pharmacokinetics; Drug dosage calculations; Computer assisted drug therapy.

## PALABRAS CLAVE

Monitorización terapéutica de fármacos; Software; Farmacocinética; Cálculo de dosis de medicamentos; Farmacoterapia asistida por ordenador.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

in order to facilitate the evaluation and selection of pharmacokinetic software.

**Conclusions:** Pharmacokinetic software has become a relevant tool for therapeutic drugs monitoring. Currently available evidence on such tools is scarce, which precludes a rapid and effective comparative analysis between the different options available. An analysis of the main characteristics and a comparison between different pharmacokinetic software will be useful to the users, leading to a greater integration of these tools in healthcare practice.

## Introduction

Since the decade of the 1970s, pharmacokinetics has been used as a tool to optimize dosing regimens of certain drugs with a view to maximizing their effectiveness and avoiding undesired side effects. To address the issue, the demographical, genetic, biological and clinical parameters that may influence inter- or intraindividual variability in blood concentrations of drugs susceptible of pharmacokinetic monitoring must be considered. For drugs with a good correlation between blood levels and pharmacological effects, therapeutic drug monitoring (TDM) is applied in clinical practice to manage high inter- or intraindividual variability, limited therapeutic range, target concentration levels difficult to reach or high toxicity beyond the therapeutic range<sup>1,2</sup>. TDM applications frequently include drugs such as anticonvulsants, antimicrobials and immunosuppressants, among others. TDM of these drugs has allowed clinicians to reach the desired therapeutic effects quickly and safely, providing clear benefits in terms of outcomes and health<sup>3</sup>.

Some strategies currently employed to optimize drug dosing involve the use of nomograms, mathematical equations and TDM based on software-assisted population pharmacokinetic (popPK) models. Nomograms are charts that establish a relation between the recommended dose of a drug and other patient characteristics such as kidney function, body weight or drug concentration in the blood<sup>4</sup>. These charts, based on pharmacokinetic studies or statistical analyses of the relevant population, are an accessible, easy-to-use tool for dose adjustment. The use of mathematical equations allows for static estimation of pharmacokinetic parameters at the time of determining the blood levels of the drug. This approach furnishes objective data at specific moments in time, but does not allow for adjustments to be made in the event of significant changes in the clinical status of patients. Finally, the use of software-implemented popPK models makes it possible to combine patient data with popPK models in order to estimate pharmacokinetic parameters. The software, generally based on Bayes' theorem, allows for drug concentration predictions and dose recommendations that consider the patient's deviations from the popPK models<sup>5-8</sup>.

The use of pharmacokinetic software is on the rise thanks to the profuse development of popPK models and the large number of drugs which dosing regimens could be optimized using TDM, making it a highly valued tool in standard clinical practice<sup>9</sup>. An extensive use is conditioned by the lack of information regarding the software, its limited accessibility and, sometimes, the technical difficulties its use involves for non-specialized operators. In addition, some authors have pointed out that most pharmacokinetic software will require further development to improve its ease of use and its data storage and report generating capacities<sup>9</sup>.

An increase in the development and supply of pharmacokinetic software has occurred in recent years. The information available on each of these applications is scarce and varies greatly, making it difficult for health professionals to select a tool of choice. There is also a lack of detailed descriptions and technical data regarding the software, since most of the published studies are aimed at highlighting clinical interventions performed with the aid of the application rather than describing or assessing the latter.

The goal of the current review is to identify the most common software available for TDM and dose individualization and to describe their main characteristics, in an attempt to facilitate and promote their use by healthcare professionals in clinical practice.

síntesis narrativa crítica de las fuentes de información utilizadas. Además, se llevará a cabo, si es posible, una comparación de los mismos para facilitar la evaluación y selección por parte de los usuarios.

**Conclusiones:** Los *software* de contenido farmacocinético se han convertido en un recurso fundamental en la práctica de la monitorización terapéutica de fármacos. La evidencia disponible en la actualidad es escasa y no permite a los usuarios realizar de forma rápida y eficiente un análisis comparativo entre los distintos *software* disponibles. El análisis sobre las características principales y comparación entre los distintos *software* de aplicación farmacocinética será de gran utilidad a sus usuarios para una mayor integración de estas herramientas en la práctica asistencial.

## Methods

### Design of the study

The protocol was developed following PRISMA-P<sup>10</sup> recommendations for the publication of systematic review and meta-analysis protocols using methodology described in the Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual<sup>11</sup>. Required modifications were introduced to adapt these recommendations to an exploratory review.

The review was designed in accordance with PRISMA-ScR<sup>12</sup> recommendations and has been entered into the Open Science Framework international registry (ID: 10.17605/OSF.IO/M53NF).

### Participation of patients and the public

The performance of the present protocol involves no patients or members of the general public.

### Eligibility criteria

Studies are to be selected on the basis of the following criteria:

- Inclusion criteria: Studies identifying pharmacokinetic software that is useful for TDM in adult and pediatric populations. No restrictions will apply regarding the design of the studies or the groups of drugs included therein.
- Exclusion criteria: Studies in languages other than English or Spanish or not available in full-text form will be excluded.

### Sources of information

A search of the literature will be performed in two biomedical databases: MEDLINE, through the PubMed search engine, and EMBASE. At the same time, searches will be carried out on the OpenAIRE and BASE electronic databases to seek out information published as grey literature. Articles that are of interest to the study and are detected through citations, but do not come up among the results of the search strategy described below, will also be included, manually.

### Search strategy

The strategy applied to searches of the MEDLINE and EMBASE biomedical databases will consist in a combination of indexed terms and free terms, adapted to each of the databases. The strategy is described in detail in table 1.

In searching the OpenAIRE database the terms "therapeutic drug monitoring" and "software" will be used; search of BASE will include the terms "therapeutic drug monitoring", "drug therapy software", "drug dosage software" and "pharmacokinetic software".

In addition, searches will be updated before the end of the data collection process, to identify those studies that might have been published between the end of the search and the completion of the data extraction process.

All available references and full texts that are identified in the search of the literature will be exported to the Mendeley<sup>®</sup> reference management tool for subsequent classification of studies as duplicated, included or excluded.

**Table 1.** Search strategy applied to searches of the different biomedical databases

Biomedical database	Search strategy
PubMed	("therapeutic drug monitoring" OR "Drug Dosage Calculations") AND ("software" OR "Drug Therapy, Computer-Assisted" [MeSH Terms] OR "Population pharmacokinetics")
EMBASE	('therapeutic drug monitoring' OR 'drug dosage calculations') AND ('software'/exp OR 'computer assisted drug therapy'/exp OR 'population pharmacokinetics'/exp)

## Recording of the studies

### Selection process

#### — Study selection

Articles will be selected by two independent reviewers. After removing duplicated papers, a preliminary series of articles will be selected by analyzing study titles and abstracts. Articles selected in this initial phase will be subject to an in-depth assessment that includes perusing the full text and choosing those papers that meet eligibility criteria. Discrepancies in the selection process will be resolved through discussion; in the event that no agreement is reached, the decision will rest in the hands of a third reviewer. The reasons for exclusion of discarded studies will be recorded. None of the reviewers will be blinded to the names or affiliation details of publications or authors.

#### — Selection of software

All software named or described in the selected studies will be identified. An additional search will be carried out on digital platforms when the information provided by the studies is not adequate for the correct selection, and whenever possible the software development and support team will be contacted to request information and guarantee that it complies with the characteristics described in the studio.

When the available information on software is not enough to collect and subsequently assess the relevant variables, the software will be described in a supplement or a table so that the data may help users to identify it. The minimum information required will be: name of the software, name of its developer or distributor, type of pharmacokinetic analysis it performs and what drugs it includes.

### Data management

The data will be collected in an ad hoc table using Excel® spreadsheets to compile and classify the information according to the different variables.

#### — Data selection and extraction process

The variables will be previously defined and extracted from each study for the identification and analysis of the software. The data will be extracted from the selected studies by two reviewers working independently in pairs. Any discrepancies that may arise will be resolved by each pair through discussion and consensus. In the case that no agreement is reached, a third researcher will be included in the discussion and ultimately, a vote will be carried out.

## Study variables

The following data will be collected for each of the identified software systems:

- Identification.
- Developer/distributor.
- Year and country of creation.
- General description of purpose.
- Drugs included.
- Target population.
- Type of pharmacokinetic analysis available.
- Capacity for generating reports, creating charts and integrating into other systems.

- Potential for inclusion of new drugs, by the user or by request to the developer.
- Inclusion by default of population data.
- Potential for inclusion of new populations by the user or by request to the developer.
- Potential for software trial for users training.
- Software access routes: online, by e-mail or through the developer's telephone contact.
- Languages in which the software is available.
- Latest update.
- Subscription: pay for use or open access.
- Experience of use: in clinical practice, in research or unknown.
- Number of publications in which it is cited.

## Critical assessment of sources

The articles selected for software detection will be analyzed individually. In order to synthesize their characteristics, the following variables will be collected: identification, aim of the study, detected software applications, software description (yes/no), year of publication.

Furthermore, if an additional search on digital platforms and/or contacting the software development and support team to request further information is necessary, the information source and the collected data will be grouped together and synthesized.

## Results

### Search of the literature

Firstly, the results obtained from the search of the literature will be displayed on a PRISMA flowchart that will include the studies that have been selected and those that have been ruled out based on their title or abstract or because they were duplicated or met some other exclusion criteria, the reason for their rejection being stated. The characteristics of the selected articles will be described on a table.

### Sources of information

A narrative synthesis of the sources of information used in the present study will be drawn up. In addition, the characteristics of the selected articles and the information obtained by searching digital platforms or contacting the software development and support team will be summarized on tables or charts.

## Software

A descriptive table of the detected software, including the selected variables (described under section "Study variables"), will be drawn up. This will present the main characteristics of the chosen software, allowing for analysis and selection on the part of users. A second table or attachment will be added, including tools regarding which it was not possible to obtain minimal information (this is described under section "Selection process").

The software shall be classified in accordance with the drugs that are covered by each one of them. They will be grouped together on the basis of the ATC classification and this information will be presented in the form of charts or tables that allow the user to identify the available software depending on their pharmacotherapeutic area of interest.

Based on the obtained results, if it is considered necessary, a comparative analysis of the detected software will be carried out. To this end, a scale or scoring or classification system will be produced to assess the quality of the software. The kind of tool employed for this, and the process of assessment, will be described in detail.

## Synthesis of results

We do not expect to find enough data to allow for quantitative synthesis. All the information will be categorized, and a narrative and qualitative synthesis of the evidence will be drawn up. Tables and figures will be used to offer an overview of the evidence that is found.

## Risk of bias in individual studies

Quality and risk of bias evaluations are optional in exploratory reviews<sup>12</sup> and are frequently not included. If we finally decide to include them, the methods employed will be described and the basis for our decisions and our choice of relevant evaluation tools will be provided.

## Discussion

Pharmacokinetic software are currently a fundamental tool for TDM and have become an essential resource in clinical practice. The results of the present study will allow users to directly and efficiently identify their software of choice based on functionality and usability needs. In the discussion section the authors will also include a quality classification of the software tools, based on their characteristics, in order to further assist users in making their selection.

The present study's protocol was developed following two of the PRISMA guides: the protocol design guide<sup>10</sup> and the exploratory review design guide<sup>12</sup>, in addition to the methodology described in the Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual<sup>11</sup>. The decision to perform an exploratory review stems from the need to have a general overview of the existing evidence on pharmacokinetic software after identifying a vacuum in this regard in the current scientific literature. Mapping of the relevant literature in this area will allow us to synthesize available knowledge and identify present gaps in research.

One of the study's limitations is the fact that it only includes articles published in English and Spanish, which could entail a loss of relevant

information that might have been published in other languages. However, it is our hope that the studies we have included from the grey literature confer this review an advantage, since this kind of search brings up a wealth of software and it is quite likely that many of these have not been the subject of scientific papers but may be identified through the sources we will supply. Furthermore, no restrictions will be applied regarding the year of publication of the chosen studies.

The strongest point of our study is that to our knowledge this will be the first descriptive and comparative analysis of all pharmacokinetic software for TDM that are available on the market. Another strength of the study lies in the fact that it is to be carried out following internationally recognized methodological standards that will support the quality of our results. Both the preliminary screening of the articles and the extraction of data will be performed by two independent researchers with experience of the methodology in order to minimize the likelihood of personal bias.

In summary, the paper will represent an advance in the knowledge and selection of pharmacokinetic software for clinical use, allowing users to make individualized choices that are based on their needs and requirements.

## Funding

No funding.

## Conflict of interest

No conflict of interests.

## Bibliography

1. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009;24(1):1-10. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.1.1
2. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit.* 2005;27(1):10-7. DOI: 10.1097/00007691-200502000-00004
3. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl ML. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69 Suppl 1:25-32. DOI: 10.1007/s00228-013-1504-x
4. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
5. Turner RB, Kojiro K, Shephard EA, Won R, Chang E, Chan D, et al. Review and Validation of Bayesian Dose-Optimizing Software and Equations for Calculation of the Vancomycin Area Under the Curve in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy.* 2018;38(12):1174-83. DOI: 10.1002/phar.2191
6. De Velde F, Mouton JW, De Winter BCM, Van Gelder T, Koch BCP. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res.* 2018;134:280-8. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.07.005
7. Chai MG, Cotta MO, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit? *Pharmaceutics.* 2020;12(7):638. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070638
8. Manjunath PP, Michael N, Keith AR, Thomas PL. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;77:50-7. DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.016
9. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(1):9-22. DOI: 10.1007/s40262-012-0020-y
10. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al.; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;350:g7647. DOI: 10.1136/bmj.g7647
11. Aromataris E, Munn Z (eds.). *JBIM Manual for Evidence Synthesis* (Internet). JBI; 2020. Available at: <https://synthesismanual.jbi.global>. DOI: 10.46658/JBIMES-20-01
12. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews [PRISMA-ScR]: checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73. DOI: 7326/M18-0850.