

**CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE EL INSTITUTO DE
INVESTIGACIÓN SANITARIA LA FE Y LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
-ESTUDI GENERAL-**

Valencia, a 15 de mayo de 2017

COMPARECEN

De una parte, la **Universitat de València, Estudi General** (en adelante la UV), con CIF Q-4618001D, y con domicilio en la Avda. de Blasco Ibáñez, 13, 46010 Valencia, y en su nombre y representación el Excmo. Dr. Esteban Morcillo Sánchez, Magnífico Rector de la UV, con poderes suficientes para la celebración de este acto en virtud de lo establecido en los Estatutos de la UV, poderes que no le han sido derogados ni modificados.

De otra parte, el **Instituto de Investigación Sanitaria - Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia** (en adelante IIS La Fe), con CIF nº G-97.067.557, y domicilio social en Valencia (46026), Avenida Fernando Abril Martorell, 106, Hospital U. y P. La Fe, Torre A, Planta 7ª, y NIF G-97067557, actuando en su nombre y representación el Dr. D. José María Millán Salvador con DNI n.º XXXXXXXXX, en su calidad de Director General del IIS La Fe, en virtud del poder otorgado mediante escritura pública de fecha 17 de marzo de 2016 ante el notario de Valencia D. Salvador Alborch Domínguez, con número de protocolo 390.

Y la Dra. Francisca Pérez Esteban (INVESTIGADOR PRINCIPAL IIS La Fe)

Todos los representantes, reconociendo se mutuamente capacidad jurídica suficiente, suscriben el presente documento y, al efecto,

EXPONEN

1.- Que la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, constituye un marco de referencia para promover la colaboración de los organismos públicos de investigación y las empresas,

con el fin de dar una respuesta eficaz a las exigencias del cambio tecnológico.

2.- Que la UV es una Entidad de Derecho Público que desarrolla actividades de formación, investigación y desarrollo científico y tecnológico, interesada en colaborar con los sectores socioeconómicos para asegurar uno de los fines de la formación y la investigación, que es la innovación y la modernización del sistema productivo.

3.- Que el IIS La Fe es una institución sin ánimo de lucro, con personalidad jurídica propia, que fue constituida e inscrita en el Registro de Fundaciones de la Comunidad Valenciana con el número 369 V e incluida entre las entidades beneficiarias del mecenazgo relacionadas en el art. 16 de la Ley 49/2002 de 23 de diciembre de Régimen Fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo; entre los objetivos de la cual se encuentran los de impulsar, promover y favorecer la investigación científica y técnica en el seno del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

4.- Que para contribuir al desarrollo social es de fundamental importancia que se establezcan relaciones de colaboración en los campos de la ciencia, la cultura, la educación y los servicios de atención a la salud.

5.- Que por tanto las partes consideran conveniente acrecentar sus relaciones estableciendo para ello los instrumentos adecuados.

Y a tal efecto, deciden suscribir un Convenio de Colaboración de acuerdo a las siguientes,

ESTIPULACIONES

PRIMERA.- Objeto.

El objeto del presente Convenio es establecer las bases para la colaboración entre el Profesor D. Julio Cortijo Gimeno adscrito al Departamento de Farmacología de la UV y el IIS LA FE, a través de la Dra. Francisca Pérez Esteban, para el desarrollo del Proyecto denominado "Impacto del ECMO sobre la farmacocinética de la Anidulafungina", descrito en la Memoria Técnica que se incorpora como Anexo I a este convenio.

SEGUNDA.- Compromisos de las partes.

Con objeto de satisfacer los objetivos definidos en el artículo anterior, las partes se comprometen a:

Por parte de la UV:

- A aportar la metodología, los instrumentos y el personal necesario para llevar a cabo el Proyecto en las condiciones establecidas en la memoria que se presenta el Anexo I.

Por parte del IIS La Fe:

- A aportar la metodología, los instrumentos y el personal de necesario para llevar a cabo el proyecto en las condiciones establecidas en la memoria que se presenta el anexo I.
- Aportar la cantidad de DOCE MIL EUROS //12.000.- €// más IVA que devengará la UV en el momento de la firma del Convenio.

TERCERA.- FORMA DE PAGO.

La aportación económica prevista en la cláusula segunda la hará efectiva en la c/c de Bankia, I.B.A.N. CODE: XXXX XXXX XXXX XXXX XXXXXXXXX, a nombre de la Univ ersitat de València, contra factura emitida por la Universitat de València y dirigida al IIS La Fe.

Los pagos de las cantidades debidas a la UV, serán ingresados dentro de un periodo de sesenta días naturales a partir de la fecha de emisión la correspondiente factura.

En el supuesto de incumplimiento del plazo de pago señalado en la cláusula anterior, podrá ser de aplicación la Ley 3/2004, de 29 de diciembre, modificada por Ley 15/2010 de 5 de Julio, por la que se establecen medidas de lucha contra la morosidad en las operaciones comerciales, así como la indemnización por costes de cobro prevista en el artículo 8 de la citada Ley.

CUARTA.- Propiedad de los resultados obtenidos en el desarrollo del Convenio.

Los resultados obtenidos en el desarrollo del Convenio quedarán en propiedad de las dos instituciones firmantes del presente Convenio. Las publicaciones que se realicen como resultado del presente convenio, incluirán los anagramas y las referencias de las entidades.

QUINTA.- Personal implicado.

La relación de personas que participan en las actividades que se desarrollarán en el presente convenio son las que figuran contenidas en el Anexo I, siendo los responsables del seguimiento y cumplimiento, por parte de la UV el Profesor D. Julio Cortijo Gimeno, y la Dra. Francisca Pérez Esteban por parte del IIS La Fe.

SEXTA.- Establecimiento de una Comisión Mixta.

Para facilitar el desarrollo del Convenio y su seguimiento y cumplimiento, se constituirá una Comisión Mixta paritaria integrada por la Vicerrectora de Investigación de la UV y un representante del IIS La Fe, o por personas en quienes deleguen; más un representante más por cada una de las partes. La Comisión Mixta dictará sus normas internas de funcionamiento, debiéndose reunir cuando lo solicite alguna de las partes y al menos una vez al año.

SÉPTIMA.- Duración.

El Convenio aquí suscrito tendrá validez mínima a partir de la fecha de su firma, de 1 año, después del cual podrá renovarse a iniciativa de cualquiera de las partes, previo acuerdo que en tal sentido ha de establecerse, por escrito, antes de la fecha de su terminación.

OCTAVA.- Ampliación de la Cooperación.

Si se produjese, de común acuerdo, la realización de alguna acción concreta no prevista en este documento, dicha acción será objeto de un convenio o contrato entre las partes en los que figurarán el objeto de la colaboración, el plan de trabajo, los participantes y la financiación. Dichos convenios o contratos, acordados por escrito, serán incorporados como adendas al presente Convenio.

NOVENA.- Confidencialidad de la Información y Publicación de Resultados.

Cada una de las partes se compromete a no difundir, bajo ningún aspecto, las informaciones científicas o técnicas pertenecientes a la otra parte a las que hayan podido tener acceso en el desarrollo de la presente colaboración. La obligación de confidencialidad alcanza en particular a toda la información científica o técnica, así como a todo el know-how y la propiedad industrial y/o intelectual que las partes pongan a disposición del Proyecto y que sean resultado de trabajos desarrollados previamente o en paralelo a la firma del presente Convenio.

Esta obligación no será de aplicación cuando:

- a) La parte receptora pueda demostrar que conocía previamente la información recibida.
- b) La información recibida sea o pase a ser de dominio público.
- c) La parte receptora obtenga autorización previa y por escrito para su revelación.
- d) La información sea requerida judicialmente.

Las partes se comprometen a que todo el personal participante en el Proyecto conozca y observe el compromiso de confidencialidad regulado por esta cláusula.

Las partes autorizan a dar información pública de la firma de este acuerdo en la que podrá incluir: título, contenido, importe y plazo de realización.

Las partes podrán utilizar los resultados parciales o finales, en parte o en su totalidad, para su publicación o difusión por cualquier medio, soporte o sistema.

En caso de publicación o difusión se hará siempre referencia especial al presente Convenio. No obstante, la utilización del nombre de la UV o el IIS La Fe con fines publicitarios, requerirá la autorización previa y expresa por escrito de los órganos competentes de la misma.

Tanto en publicaciones como en patentes, se respetará siempre la mención a los autores del trabajo; en estas últimas figurarán en calidad de inventores.

Esta cláusula permanecerá en vigor tras la finalización del acuerdo.

DÉCIMA.- Modificación del Convenio.

Las partes podrán modificar el presente documento por mutuo acuerdo y por escrito.

Los miembros de la comisión comunicarán por escrito a las correspondientes OTRIs dicha intención con objeto de proceder a su modificación.

UNDÉCIMA.- Resolución del Convenio.

El presente Convenio podrá resolverse por las siguientes causas:

1.- Por mutuo acuerdo de las partes.

Los responsables técnicos del proyecto comunicarán por escrito a las correspondientes OTRIs dicha intención con objeto de proceder a su resolución.

2.- Por caso fortuito o fuerza mayor

Si por este motivo alguna de las partes se viera obligada a resolver este contrato deberá comunicarlo de forma fehaciente a la otra parte.

3.- Por incumplimiento de las obligaciones

Cuando una de las partes considere que la/s otra/s parte/s está/n incumpliendo los compromisos adquiridos en el presente convenio se lo notificará mediante método de comunicación fehaciente e indicará las causas que originan dicho incumplimiento. La/s otra/s parte/s podrá/n subsanar

dicha situación en un plazo de 30 días, a contar desde la fecha de envío de la notificación.

Si por causas imputables a una de las partes, no se desarrollara el proyecto, las otras partes, una vez les sea comunicada esta circunstancia y sus causas, podrán dar por resuelto el convenio.

DUODÉCIMA.- Protección de datos personales.

Las partes respetarán todas las previsiones legales establecidas en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, además de las que figuran en el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, que la desarrolla, y cualquier otra norma vigente o que se promulgue en adelante sobre esta materia.

DÉCIMO TERCERA.- Discrepancias.

Las partes se comprometen a resolver de manera amistosa cualquier desacuerdo que pueda surgir en el desarrollo del presente Convenio. Todo ello sin perjuicio de poder interponer los recursos que se estimen oportunos ante la jurisdicción competente.

En caso de conflicto, las partes, renunciando al fuero que pudiere corresponderles, acuerdan el sometimiento a los Juzgados y Tribunales de la ciudad de Valencia.

Y en prueba de conformidad de cuanto antecede, firman por duplicado el presente documento en el lugar y fecha arriba indicados.

POR IIS LA FE

POR LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Dr. JOSE M^a MILLÁN

D. ESTEBAN MORCILLO SÁNCHEZ

D. JULIO CORTIJO GIMENO

ANEXO I
MEMORIA TÉCNICA
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Promotor	Francisca Pérez Esteban Hospital Universitari i Politècnic La Fe Avinguda de Fernando Abril Martorell, nº 106. 46026 Valencia (Spain) Tel.+ 34 961 244 000
Proyecto	PFI-ANI-2013-02
Título	Impacto del ECMO sobre la farmacocinética de la anidulafungina
Fecha	15-12-2014
Versión	2

Lista de abreviaturas

BCIA	Balón de Contrapulsación IntraAórtico
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
DEHP	Di (2-etilhexil) ftalato
ECMO	<i>ExtraCorporeal Membrane Oxygenation</i>
ECMO V-V	ECMO Venó-Venoso
ECMO V-A	ECMO Venó-Arterial
ELSO	<i>Extracorporeal Life Support Organization</i>
FEVI	Fracción de Eyección Ventricular Izquierda
FiO₂	Fracción Inspiratoria de Oxígeno
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IMC	Índice de Masa Corporal
MS	Espectrometría de Masas
PK	Farmacocinética
PEEP	Presión positiva al final de la Espiración
PMP	Polimetilpenteno
PVC	Policloruro de vinilo
SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
Vd	Volumen de distribución

1. Resumen

1.1. *Identificación del promotor y dirección*

Francisca Pérez Esteban
Hospital Universitari i Politènic La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, nº 106. 46026
Valencia (Spain)
Tel.+ 34 961 244 000 (440770)

1.2. *Título del estudio*

Impacto del ECMO sobre la farmacocinética de la Anidulafungina

1.3. *Código del protocolo*

PFI-ANI-2013-02

1.4. *Investigadores coordinadores y dirección*

Dra. Pérez Esteban
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Politènic i Universitari La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, nº 106. 46026 Valencia
Tel. + 34 961 244 000 (440770). Email: perez_fraest@gva.es

Dr. Julio Cortijo Gimeno
Fundación de Investigación del Hospital General de Valencia
Avinguda de les Tres Creus, 2, 46014 València, Valencia
Tel. +34 963 13 18 00. Email: julio.cortijo@uv.es

Dr. Javier Milara Paya
Servicio de Farmacia del CHGUV
Avinguda de les Tres Creus, 2, 46014 València, Valencia
Tel. +34 963 13 18 00. Email: xmilara@hotmail.com

Dra. Remedios Marqués
Servicio de Farmacia de Hospital Politènic i Universitari La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, nº 106. 46026 Valencia
Tel.+ 34 961 244 000. Email: marques_mre@gva.es

1.5 Centros donde se prevé realizar el estudio

El estudio se realizará en la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Politènic i Universitari la Fe, con actividad asistencial en pacientes con asistencia cardiocirculatoria con ECMO.

1.6 Comité Ético de Investigación (CEIC) que lo evalúa

El CEIC que evalúa el estudio es el Hospital Politènic i Universitari La Fe de Valencia.

1.7 Objetivo principal

Valorar el impacto del ECMO sobre la farmacocinética (PK) de la anidulafungina para establecer modelos farmacocinéticos de dosificación que permitan realizar guías de tratamiento para pacientes tratados con este fármaco en la práctica clínica.

1.8 Diseño

Estudio observacional, prospectivo. Se recogerán cinco pacientes en tratamiento con anidulafungina que estén siendo tratados con soporte cardiocirculatorio con ECMO y se determinará la PK del fármaco. Como objetivo secundario, se desarrollarán guías para la administración de anidulafungina en pacientes con ECMO

1.9 Enfermedad o trastorno de estudio

Pacientes con *shock* cardiogénico y/o SDRA que estén asistidos con ECMO

1.10 Datos del medicamento objetivo de estudio

Anidulafungina (Ecalta ®)

1.11 Población en estudio y número total de sujetos

La población de estudio estará formada por pacientes de ambos sexos, de entre 18 y 65 años, ambas edades incluidas, que precisen, según criterio médico, tratamiento con anidulafungina, con diagnóstico de *shock* cardiogénico y/o SDRA que estén asistidos con ECMO.

Se prevé la participación de 15 especialistas. Se incluirán 5 pacientes.



1.12 Fuente de financiación

Pfizer

Av. Europa, 20B

Parque empresarial la Moraleja

28108 Alcobendas (Madrid)

Tel. +34 91 490 99 00

2. Índice

Lista	de
abreviaturas.....	2
1. Resumen.....	3
1.1 Identificación del promotor y dirección.....	3
1.2. Título del estudio.....	3
1.3. Código	del
protocolo.....	3
1.4. Investigadores	coordinadores
dirección.....	3
1.5. Centros donde se prevé realizar el estudio.....	4
1.6. Comité de Investigación Clínica (CEIC) que lo evalúa.....	4
1.7. Objetivo principal.....	4
1.8. Diseño.....	4
1.9. Enfermedad	o
trastorno	en
estudio.....	4
1.10. Datos	del
medicamento	objeto
de	de
estudio.....	4
1.11. Población en estudio y número total de sujetos.....	4
1.12. Calendario.....	4
1.13. Fuente de financiación.....	5
2. Índice.....	6
3. Información general.....	8
3.1 Código.....	8
3.2 Título.....	8
3.3 Datos sobre el promotor.....	8
3.4 Duración prevista.....	8
4. Justificación del estudio.....	8
5. Objetivos.....	13
5.1	Objetivo
principal.....	13
5.2 Objetivos secundarios.....	13
6. Fuente de información y ámbito.....	13
7. Diseño del estudio.....	15
7.1 Tipo de estudio.....	15
7.2 Definición de la población de estudio: criterios de selección.....	15
7.2.1 Criterios de inclusión.....	15
7.2.2 Criterios de exclusión.....	16
7.3 Periodo de observación.....	17
7.4 Descripción del tratamiento y definición de la exposición.....	17

7.5 Predeterminación del tamaño muestral.....	18
7.6 Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis.....	18
8. Variables e instrumentos de medida.....	18
8.2. Criterios diagnósticos para la patología de estudio.....	18
8.3. Variables de estudio.....	19
8.4. Recogida y análisis de datos.....	19
9. Análisis estadístico.....	19
9.1. Gestión de datos.....	19
9.2. Análisis estadístico previsto.....	20
10. Aspectos éticos.....	20
10.1 Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.....	21
10.2 Hoja de información y formulario de consentimiento.....	21
10.3 Confidencialidad de los datos.....	21
10.4 Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.....	22
10.5 Comité ético de investigación clínica.....	22
11. Consideraciones prácticas.....	23
12. Difusión de los resultados.....	24
13. Referencias.....	24

3. Información general

3.1. Código

PFI-ANI-2013-02

3.2 Título

Impacto del ECMO sobre la farmacocinética de la Anidulafungina

3.3 Datos sobre el promotor

Francisca Pérez Esteban
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, nº 106. 46026
Valencia (Spain)
Tel.+ 34 961 244 000 (440770)

3.4 Duración prevista

La duración del estudio será la necesaria para reclutar a cinco pacientes que precisen de tratamiento con anidulafungina mientras estén asistidos con ECMO. El estudio finalizará cuando se haya incluido el número de pacientes descrito.

4. Justificación del estudio

El ECMO (*ExtraCorporeal Membrana Oxygenation*) es un sistema de asistencia cardiorespiratoria prolongada, capaz de proporcionar soporte cardíaco y pulmonar, durante un periodo de días o semanas, en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria y/o cardíaca graves. En general, los pacientes con ECMO reciben más de diez fármacos en su tratamiento diario y, a pesar de ello, hay pocos estudios realizados

dirigidos al conocimiento del impacto de este dispositivo sobre la farmacocinética de estos medicamentos. Este hecho dificulta todavía más el manejo de estos pacientes que ya de por sí se encuentran en situación extremadamente grave.

El uso del ECMO se está extendiendo en los últimos años. Según los últimos datos recogidos en el registro internacional de la ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) de Enero del pasado año, el número de centros y de asistencias cardiocirculatorias con ECMO está aumentando de forma progresiva en las últimas décadas, desde un total de 83 centros en el mundo con 1664 asistencias en 1990, hasta un total de 223 centros con un total de 4357 asistencias el pasado año.

El Hospital La Fe inició la asistencia con ECMO en enero del 2007 y es en la actualidad el centro de referencia a nivel nacional de este tipo de asistencia con más de 150 implantes desde su inicio. En la actualidad somos centro de referencia a nivel nacional y damos asistencia no sólo a los pacientes pertenecientes a nuestra área, sino también a aquellos que pertenecen a otras áreas dentro de la Comunidad Valenciana, gracias a un programa de transporte del que somos pioneros en España, asegurando de este modo, el principio de igualdad a todos los habitantes de nuestra Comunidad.

Los pacientes con ECMO se encuentran en situación de extrema gravedad y en general, reciben más de diez fármacos en su tratamiento diario. Se considera que la farmacocinética puede estar alterada en estos pacientes, no sólo por tratarse de pacientes críticos donde tanto el aclaramiento de los mismos puede modificarse por las características clínicas propias de los pacientes graves, sino también por modificaciones en el volumen de distribución en relación con el empleo del circuito o por secuestro incluso del fármaco por el sistema. De hecho, la voz de alarma y el interés de la realización de este trabajo, comenzó tras la observación de la falta de sedación de estos pacientes a pesar de administrarles dosis superiores de fármacos sedantes de uso común. Este hecho ha sido también constatado por otros centros donde se describe que hasta en un 58% se han necesitado de mayores dosis de fármacos sedantes con un aumento de hasta un 79% en el empleo de sedantes de uso habitual como el midazolam¹. A pesar de ello, hay pocos estudios realizados dirigidos al conocimiento del impacto de este dispositivo sobre la farmacocinética de estos medicamentos y este hecho dificulta todavía más el manejo de estos pacientes que ya de por sí se encuentran en situación extremadamente grave.



La preocupación por este hecho ha aumentado en los últimos años y prueba de ello es el número creciente de publicaciones que se han realizado en el último año, con datos preocupantes al respecto sobre la infradosificación de determinados antibióticos durante la asistencia con ECMO, como puede ser del meropenem²⁻³ y la vancomicina⁴. Con otros fármacos, como el oseltamivir, no parece afectarles su paso por el circuito y por lo tanto no precisan su modificación en la dosis ni forma de administración⁵.

La tasa de infecciones en pacientes con ECMO es frecuente y dentro de ellas, el porcentaje de infecciones fúngicas no es despreciable. Según datos de la ELSO⁶ desde 1998 hasta 2008, se describen hasta una tasa de infecciones de 15,4 por mil días de ECMO entre niños y adultos con un porcentaje en adultos de hasta un 30,6 por mil días de ECMO, de los cuales, un 12,7% corresponde a infecciones por *Cándida* especies. Se han descrito datos similares en otras publicaciones, con una tasa de infecciones de hasta un 14,85 por mil días de asistencia, de las cuales un 14,6% corresponde a infecciones por este germen⁷⁻¹⁸.

Los pacientes con ECMO presentan un alto riesgo de infecciones, tanto por lo invasivo de la técnica en sí misma como por la frecuente necesidad de emplear otras técnicas de soporte también invasivas (vías venosas centrales, vía arterial, ventilación mecánica invasiva, técnicas de depuración renal, etc.). La tasa de infecciones aumenta la mortalidad. Por ello consideramos que es absolutamente necesario administrar los fármacos a la dosis correcta para de este modo garantizar una dosis óptima y no infradosificar ni administrar dosis tóxicas de los mismos. La literatura publicada hasta la actualidad sugiere sólo modificaciones farmacocinéticas en relación fundamentalmente con un aumento en el volumen de distribución de ciertos medicamentos y/o un aumento de su vida media en relación con un descenso en su aclaramiento. Sólo disponemos en la actualidad de un apoyo preliminar para el ajuste de la posología de determinados medicamentos.

Por todo ello, consideramos que son necesarios estudios dirigidos a mejorar el conocimiento de la farmacocinética (PK) de los diversos fármacos en los pacientes con ECMO que permita una dosificación adecuada de los mismos en estos pacientes críticos para adecuar la posología y asegurar una concentración sérica con una concentración mínima inhibitoria (CMI) correcta que nos asegure una adecuada dosificación de los fármacos prescritos.

Dentro del uso de fármacos antifúngicos, se aconseja el uso de anidulafungina por presentar una mayor actividad frente el *biofilm* fúngico en relación con otros antifúngicos⁸⁻⁹⁻¹⁰. No obstante, dada su capacidad de unión a las proteínas, se sugiere la posibilidad de adhesión al circuito ECMO en especial al oxigenador de membrana¹⁹⁻²⁰⁻²¹. Por ello, a pesar de su uso, la dosis correcta no ha sido estudiada y se plantea administrar incluso una dosis hasta tres veces superior a la habitual¹¹. Aunque estos estudios no son concluyentes y son necesarios más estudios para avalar dicha hipótesis.

Existen dos formas de asistencia con ECMO en función de la zona de inserción de las cánulas:

1-. ECMO veno-arterial (V-A). Es la forma más utilizada. Se indica en caso de *shock* cardiogénico y/o insuficiencia respiratoria con FEVI < 30%. La sangre es extraída generalmente por la vena femoral a través de un circuito compuesto por unas tubuladuras de policloruro de vinilo (PVC) con la ayuda de una bomba centrífuga. Una vez la sangre es expulsada de la bomba, es conducida a un oxigenador de membrana, y después, es devuelta al organismo por otra cánula insertada generalmente en la arteria femoral. El oxigenador de membrana permite la oxigenación del paciente empleando la difusión del oxígeno a través de unas membranas compuestas por polimetilpenteno (PMP). Estas fibras permiten un uso prolongado del sistema incluso de varias semanas manteniendo un intercambio gaseoso de calidad.

2-. ECMO veno-venoso (V-V). Se emplea en caso de insuficiencia respiratoria grave con FEVI > 30%. El sistema empleado es similar, aunque en este tipo de asistencia la sangre retorna al organismo a la aurícula derecha a través, generalmente, de la vena yugular. Asegura una correcta oxigenación, no obstante, si la insuficiencia respiratoria se acompaña de FEVI < 30% el tipo de asistencia que se inicia no es la V-V sino la V-A para asegurar también la función de bomba.

En caso de asistencia circulatoria, se puede emplear como puente a la recuperación, como puente al trasplante cardiaco, o como puente a la inserción de un dispositivo de asistencia ventricular a largo plazo. En el caso de asistencia respiratoria, se ha utilizado como puente a la recuperación o al trasplante pulmonar.



En los pacientes graves que no reciben asistencia con ECMO se han descrito múltiples alteraciones en la PK dependientes de las interacciones entre la patología grave del paciente y las características físico-químicas del fármaco. El uso del ECMO introduce una variable más añadida consecuencia de las reacciones inflamatorias sistémicas generadas por el empleo prolongado del circuito además de las propias generadas directamente por el propio circuito y sobre todo por la membrana de PMP del oxigenador.

Las alteraciones farmacocinéticas durante la asistencia con ECMO, se deben inicialmente a un aumento en el volumen de distribución (Vd) y a una reducción del aclaramiento de los fármacos de forma secundaria. El Vd se incrementa por la hemodilución secundaria a la incorporación a la circulación sistémica del volumen de cebado del circuito del ECMO. Ello conlleva a una hemodilución de los diversos fármacos y una disminución en su concentración total secundaria a un aumento en el Vd¹². Esta hemodilución conlleva además a una hipoproteinemia, con la consiguiente reducción en los puntos de fijación de los fármacos a las proteínas y un aumento de la fracción libre. Por otro lado, la hipoproteinemia también comporta una reducción de la presión oncótica y por lo tanto un aumento de edemas por paso del agua del compartimiento intravascular al intersticial con disminución de la volemia, lo que podría explicar el aumento de la concentración plasmática de ciertos fármacos hidrosolubles. Aunque en este sentido, la gravedad de los pacientes por si misma, asocia en muchos de los casos a un incremento del volumen extravascular y a una alteración en el aclaramiento de la creatinina¹³, este dato se vería agravado en los pacientes con ECMO por presentar disfunción renal asociada secundaria a un descenso transitorio del flujo renal favorecido por la activación de sustancias vasoactivas (ácido araquidónico y renina) al pasar la sangre por el oxigenador de membrana. Otro posible mecanismo, como la hipoxia renal por pérdida del flujo pulsátil durante el uso de la asistencia, parece poco probable por establecerse por igual tanto en caso de asistencia V-A como V-V donde se conserva la actividad pulsátil cardíaca¹⁴.

Por otro lado, la pérdida de los fármacos por el circuito depende del área de contacto del fluido circulante y de la interacción físico-química del fármaco según sus propiedades químicas¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷, todo ello condicionará una mayor o menor secuestro de los fármacos y secundariamente alteración de la PK habitual de estos fármacos en otros pacientes críticos.

Por todo ello, dado el empleo cada vez más frecuente de este tipo de asistencia, la frecuencia de infecciones en estos pacientes y la falta de resultados concluyentes para una correcta dosificación, planteamos la realización de este trabajo cuyo objetivo principal no es “medir” el fármaco, sino valorar el impacto del ECMO sobre la farmacocinética del fármaco y así poder elaborar guías para una correcta dosificación del mismo. De este modo, el objetivo de este estudio es evaluar el impacto del ECMO en la farmacocinética (PK) de la anidulafungina en pacientes con ECMO, mediante su análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrometría de masas (MS). Su conocimiento nos ayudará a crear una guía para un manejo correcto en pacientes durante la asistencia con ECMO.

5.- Objetivos

El objetivo del presente estudio es valorar el impacto que ejerce el ECMO sobre la farmacocinética de la anidulafungina y así poder crear modelos matemáticos farmacocinéticos que permitan ajustar dosis y crear guías terapéuticas para un uso correcto del fármaco.

5.1 *Objetivo Principal:*

Valorar el impacto del ECMO sobre la farmacocinética (PK) de la anidulafungina para establecer modelos farmacocinéticos de dosificación.

5.2 *Objetivos Secundarios:*

- Desarrollo de guías para la administración correcta de anidulafungina en pacientes con ECMO
- Desarrollo de modos de análisis basado en el empleo de la espectrometría de masas acoplada a sistemas HPLC para su determinación cuantitativa
- Caracterización de la adsorción de la anidulafungina a componentes del circuito ECMO bajo distintas condiciones: matriz, fuerza iónica, temperatura, flujo.
- Desarrollo y evaluación de un modelo cinético que permita la predicción del grado de adsorción de la anidulafungina en el circuito ECMO

6.- Fuente de información y ámbito

Las fuentes de información del estudio son:

- Datos secundarios de pacientes derivados de sus historias clínicas

Se trata de un estudio observacional de tipo prospectivo en el que se recogerán los datos de la historia clínica obtenidos en la práctica clínica habitual para el control y seguimiento de pacientes con asistencia con ECMO que cumplan los criterios de selección del estudio.

Todos los datos necesarios para la realización del estudio serán registrados en un cuaderno de recogida de datos diseñado a tal efecto y que recogerá datos de la historia clínica del paciente.

El proyecto incluirá la puesta a punto y validación de un método cuantitativo para la cuantificación de anidulafungin en plasma mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a un espectrómetro de masas de tipo triple cuadrupolo (LC-MS/MS). Este método se basará en resultados previos (Decoster et al. 2010), basados en una cromatografía en fase reversa empleando una columna de tipo C18 (e.g. Acquity UPLC C18 1.7 μm , o equivalente) e ionización positiva mediante electrospray (ESI+) y MS/MS. La Tabla 1 resume las condiciones de medida seleccionadas a priori para la cuantificación de anidulafungina. Sin embargo, estas condiciones se optimizarán y modificaran si fuera necesario durante la etapa de desarrollo del método cromatográfico.

Tabla 1. Condiciones de detección de anidulafungin mediante MRM seleccionadas a partir de la bibliografía (Decoster et al. 2010).

Compuesto	Precursor (m/z)	Fragmento (m/z)	
Voriconazole-d ₃	350.1	284.2	Patrón interno
Anidulafungina	1140.9	343.0	
		388.0	
		1122.5	

La validación del método siguiendo las recomendaciones de la FDA (*Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. 2007, FDA*) y/o EMEA (*Guideline on bioanalytical method validation, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2011, EMEA*) incluirá la determinación de los siguientes parámetros: especificidad, linealidad,

límite de detección, estabilidad del compuesto en plasma, exactitud (a partir de ensayos de recuperación) y repetibilidad. También se cuantificarán las posibles interferencias causadas por otros fármacos. El tratamiento de la muestra de plasma incluirá una precipitación de proteínas, y solo si fuera necesario se incluirá una extracción en fase sólida. La cuantificación de anidulafungina se llevará a cabo utilizando un patrón interno deuterado (e.g. Voriconazole-d₃, o similar).

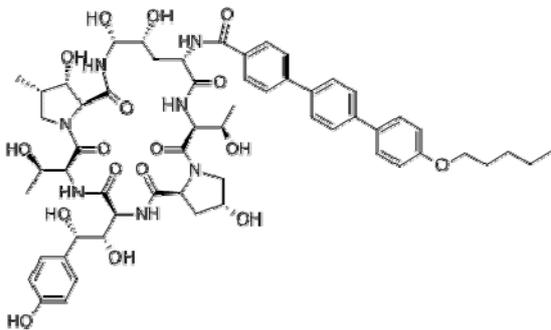


Figura 1. Estructura de Anidulafungina

7.- Diseño del estudio

7.1 Tipo de estudio

Estudio prospectivo observacional de casos consecutivos.

Se analizarán los datos de la historia clínica de 5 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Politècnic i Universitari La Fe portadores de asistencia cardiocirculatoria con ECMO y que precisen de tratamiento con anidulafungina por sospecha y/o confirmación de infección fúngica, según criterio médico. Asimismo, se seleccionará un grupo de otros cinco pacientes con características clínicas similares pero que no estén siendo tratados con ECMO por no cumplir criterios de inclusión.

7.2 Definición de la población de estudio: criterios de selección

7.2.1 Criterios de inclusión:

Pacientes con *shock* cardiogénico o distrés respiratorio que no respondan a las medidas de tratamiento habitual y que precisen de inicio de asistencia cardiocirculatoria con ECMO.

Indicaciones como dispositivo de asistencia circulatoria:

- Pacientes en *shock* cardiogénico secundario a infarto de miocardio que no responden en las primeras 12 horas a tratamiento con drogas vasoactivas y balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) y ya se ha realizado angioplastia y/o implantación de *stent* coronario en el caso de que estuviera indicado;
- Pacientes en lista de trasplante cardiaco que sufran deterioro hemodinámico que precise el ingreso en UCI y que no respondan al tratamiento médico
- Pacientes con miocarditis fulminante o aguda que no responden al tratamiento médico óptimo
- Pacientes con descompensación de su insuficiencia cardiaca aguda o crítica reagudizada que no responden adecuadamente al tratamiento médico y sobre los que se plantea una actuación resolutive de la causa de la insuficiencia cardiaca (como por ejemplo intervención coronaria o valvular);
- Pacientes con rechazo agudo tras trasplante cardiaco que no responden al tratamiento inmunodepresor
- Pacientes con intoxicación aguda por fármacos cardiodepresores que no responden al tratamiento habitual.

Indicaciones como dispositivo de asistencia respiratoria:

Paciente con insuficiencia respiratoria aguda grave pero potencialmente reversible que cumpla al menos una de las siguientes características:

- No responden los 4 primeros días tras el inicio de la ventilación mecánica convencional optimizada y a maniobras de reclutamiento o ventilación en decúbito prono (según criterios y experiencia) con tratamiento médico máximo. Se considera como no respuesta la presencia de: $PaO_2/FiO_2 < 100$, una presión meseta > 30 cm H_2O , hipercapnia no compensada con $pH < 7,20$.
- Paciente con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) con > 3 puntos en la escala de Murray.
- Paciente con SDRA que precise FiO_2 del 100% y PEEP ≥ 15 cm H_2O durante más de 24 horas.
- Pacientes en espera de un trasplante pulmonar con deterioro agudo que precisen intubación y ventilación mecánica y se llegue a un consenso con el equipo de trasplante pulmonar sobre la necesidad de su colocación .

7.2.2 Criterios de exclusión:

Comunes en soporte circulatorio y respiratorio:

Absolutas:

- Sepsis con fracaso multiorgánico (definido como ≥ 2 órganos con al menos ≥ 2 puntos en la escala SOFA sin contar el cardiovascular en el paciente con ECMO como soporte circulatorio y el respiratorio en el paciente con ECMO como soporte respiratorio)
- Daño neurológico irreversible
- Neoplasia no controlada
- Contraindicación para anticoagular con heparina

Relativas:

- Afectación pulmonar grave crónica (enfisema, bronquiectasias, sarcoidosis)
- Obesidad mórbida (IMC > 40 Kg/m²)

Específicas de la asistencia circulatoria:

- Insuficiencia aórtica grave
- Edad >70 años

Específicas de la asistencia respiratoria:

- Edad > 60 años
- Ventilación mecánica de >7 días de duración

Antes de colocar el sistema ECMO el paciente, o la familia en el caso que paciente no sea capaz, deber firmar el consentimiento informado en el que se expliquen los beneficios, los riesgos y las posibles complicaciones que pueden aparecer.

Según establece la Orden SAS/3470/2009, de 17 de diciembre, se notificará e informará si aconteciera algún efecto adverso.

7.3 Periodo de observación

No está prevista ninguna visita a los pacientes.

El periodo de revisión de historias/recogida de datos será de aproximadamente 1 año, enero de 2015-enero de 2016, tiempo estimado hasta alcanzar la inclusión de los cinco pacientes propuestos como objetivo.

7.4. Descripción del tratamiento y definición de la exposición

Se analizarán los datos de la historia clínica de pacientes que hayan iniciado tratamiento con anidulafungina durante el periodo indicado según criterio médico y siguiendo las condiciones de uso autorizadas en la ficha técnica, según la práctica habitual.

La información completa sobre la anidulafungina puede encontrarse en la ficha técnica.

7.5. Predeterminación del tamaño muestral

El objetivo principal del estudio consiste en analizar el impacto del ECMO sobre la farmacocinética de anidulafungina. Así pues, el tamaño muestral se ha calculado en base a estudios previos realizados con otros fármacos durante la asistencia con ECMO.

7.6. Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis

Este estudio proporciona la oportunidad de determinar los niveles del fármaco en pacientes asistidos con soporte cardiocirculatorio con ECMO y de este modo generar unas guías de tratamiento que nos asegure una administración correcta del fármaco en futuros pacientes.

La limitación fundamental de este estudio radica en la PK alterada ya de por sí en pacientes graves. Para minimizar este riesgo, llevaremos a cabo una selección aleatoria de pacientes de características clínicas similares pero que, por no incluir criterios de inclusión, no estén asistidos con ECMO.

8. Variables e instrumentos de medida

8.1 Criterios diagnósticos para la patología de estudio

Los criterios diagnósticos para el *shock* cardiogénico se basa en los criterios usados para el estudio SHOCK (*SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock*): a) hipotensión, b) evidencia clínica de hipoperfusión de órganos (oliguria, obnubilación del sensorio, frialdad y palidez de extremidades), c) parámetros hemodinámicos y radiológicos confirmatorios: presión capilar pulmonar en cuña (PCWP) ≥ 15 mmHg, índice cardiaco (IC) $\leq 2,2$ l/min/m² (para IMA no anterior) o congestión pulmonar en una placa de tórax, con la confirmación hemodinámica para IMA anterior.

Los criterios diagnósticos para SDRA son los definidos por la clasificación de Berlín basada en el grado de hipoxia usando un nivel mínimo de PEEP de 5 cm H₂O: 1) Media: PaO₂/FiO₂ ≤ 300 ; 2) Moderada: PaO₂/FiO₂ ≤ 200 y 3) Grave: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 , con cuatro variables auxiliares para la gravedad: grado de alteración radiográfica, distensibilidad del sistema respiratorio ≤ 40 mL/cm H₂O, PEEP ≥ 10 cm H₂O y volumen minuto espirado corregido ≥ 10 L/min.

8.2 Variables de estudio:

Características demográficas y médicas de los pacientes: Motivo de ingreso en UCI y gravedad del paciente medido por escalas APACHE II, SAPS III, SOFA. Aplicación y cumplimiento del protocolo de manejo cardiocirculatorio del paciente con ECMO realizado en nuestro centro. Características de la patología de base que ha motivado el inicio de la asistencia: temporalidad, etiología, tratamiento. Características de los fármacos, dosis administradas y tipo de estudio (*in vivo*, *ex vivo*).

8.3 Recogida y análisis de datos:

En el caso de los resultados obtenidos en la fase I del estudio (*ex vivo*) no es necesario ningún tipo de recogida de datos clínicos. Únicamente se recogerá la matriz empleada (sangre o suero fisiológico), zona de extracción de muestra previa o posterior al paso por el oxigenador, y los resultados obtenidos mediante HPLC-MS/MS. En la Fase II del estudio (*in vivo*) se recogerán datos de filiación del paciente (edad, sexo, número de historia clínica), antecedentes patológicos (alergias a fármacos, insuficiencia cardiaca, hepática y/o renal), administración previa de fármacos estudiados (dosis/duración). La cuantificación, el análisis de datos y cálculo de modelos de adsorción se realizará en la UA con el fin de tratar de predecir los niveles de adsorción de los fármacos modelo escogidos en el sistema ECMO analizado. También se evaluará la

capacidad de predicción de dicho modelo para fármacos no incluidos en su desarrollo.

9. Análisis estadístico

9.1. Gestión de datos

Todos los datos serán entrados por los propios investigadores en el CRDe diseñado específicamente para el estudio.

Se realizará una única entrada de datos en la base de datos. El CRDe realizará una verificación de los datos entrados, página a página, no permitiendo dejar datos sin contestar. En el caso de datos no completados, éstos se anotarán como datos demorados (que serán posteriormente completados) o como datos *missings*. No se editarán *queries*, pero se aplicarán unos rangos lógicos para algunas variables. El CRDe contendrá reglas de coherencia interna y filtros con rangos de normalidad con el fin de minimizar los posibles errores de entrada de datos. Dado que un dato fuera de rango será considerado un valor imposible el investigador deberá corregir el valor, o declararlo como *missing*.

La base de datos se diseñará de acuerdo con la información del CRD anotado. El sistema que se utilizará para crear la aplicación para introducir los datos y la aplicación para la verificación de los datos introducidos en la base de datos es eData Management DCTrials 2.5. Los datos serán exportados desde el sistema eData Management (DCTrials 2.5) a archivos de texto. Posteriormente, éstos se convertirán a datasets de SAS[©] utilizando un programa específico creado en este paquete.

9.2. Análisis estadístico previsto

Los análisis se realizarán en base los datos disponibles, sin emplear técnicas de sustitución ausentes, y describiendo el número de datos faltantes en cada análisis. Todas las variables recopiladas se describirán en el total de pacientes evaluables y en los subgrupos pertinentes.

Se realizarán análisis descriptivos de todas las variables de evaluación, mediante tablas de frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas y cuantitativas discretas, y mediante los estadísticos media, desviación estándar, valores extremos y cuartiles, en caso de variables cuantitativas continuas. Para todas las comparaciones se

considerará un nivel de significación estadística de 0,05.

Previo al cierre de la base de datos será transferido a SAS (*Statistical Analysis System*) para el análisis estadístico. Todos los análisis estadísticos serán realizados usando el paquete estadístico SAS para Window versión 9.2 o posterior

10. Aspectos éticos

El investigador deberá realizar el estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Las copias de la Declaración de Helsinki y las enmiendas posteriores serán proporcionadas bajo expresa solicitud o pueden ser obtenidas a través de la página web de la Asociación Médica Mundial (*World Medical Association*) en <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.

El estudio deberá desarrollarse de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguren el cumplimiento de las normas de BPC, tal como se describe en la Guía ICH (*International Conference of Harmonization*) Tripartita y Armonizada para la BPC (1996).

El estudio se llevará a cabo de conformidad con las directrices para una Buena Práctica Epidemiológica.

El presente estudio será implementado de acuerdo con las directrices especificadas en la Orden SAS/3470/2009 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

10.1. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación

El presente estudio no genera ningún riesgo para el paciente, ni obliga a realizar ningún diagnóstico o tratamiento diferente a lo habitual.

El beneficio será futuro y guardará relación con próximos pacientes tratados con anidulafungina que estén con soporte cardiocirculatorio con ECMO.

10.2 Hoja de información y formulario de consentimiento

El paciente y/o testigo será informado de la recogida de muestras de sangre para la determinación del fármaco. Firmará consentimiento en caso de

aceptar su inclusión en el estudio. Todo ello ya ha sido evaluado y aceptado por el Comité Ético del Hospital Politènic i Universitari La Fe.

10.3 Confidencialidad de los datos

La confidencialidad de los datos de cada paciente será respetada en todo momento. Los datos originales serán conservados en el hospital y sólo tendrán acceso los investigadores del estudio y la/s persona/s encargada/s de su monitorización, o en caso de inspección por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas.

Los pacientes del estudio serán identificados mediante un código paciente. El investigador informará a los pacientes incluidos en el estudio que los datos obtenidos en el presente estudio serán guardados y analizados por ordenador y que se seguirán las regulaciones españolas sobre el manejo de datos computarizados (L.O. 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).

El investigador es la única persona que puede y debe conocer el origen de las muestras o datos recogidos y asociarlos al paciente.

Los datos personales (nombre completos dirección, centro de trabajo, NIF) de los investigadores serán recogidos en un fichero informatizado con la única finalidad de facilitar aquellos aspectos logísticos y de organización necesarios para el desarrollo del Estudio. El fichero de datos estará sometido a tratamiento confidencial al amparo de lo que establece la normativa aplicable (L.O. 15/1999) y los investigadores podrán ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, respecto de los datos personales que les hubieren sido recabados, solicitándolo por escrito al responsable del fichero.

10.4. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

No interfiere, puesto que el médico prescribirá el fármaco según su criterio. En caso de prescripción médica y cumplir los criterios de inclusión, se propondrá la inclusión del paciente en el estudio.

10.5. Comité Ético de Investigación Clínica

El protocolo ha sido revisado y aprobado por el CEIC del Hospital Politènic i Universitari la Fe.

11. Consideraciones prácticas

El proyecto se dividirá en tres fases (Fases I, II y III).

FASE I. Valoración *ex vivo*: Valoración de la adhesión de los fármacos al circuito.

1. Desarrollo de modos LC-MS/MS para la determinación de los fármacos. Determinación de las principales características analíticas del/os modos/s (linealidad, exactitud, precisión, etc.) empleando suero fisiológico como matriz.

2. Caracterización de la adsorción del fármaco en el sistema ECMO. Determinación a diferentes niveles antes y después del oxigenador de membrana para valorar adhesión de los fármacos al sistema.

FASE II: Valoración *in vivo*: Valoración de pérdida de los fármacos por el resto de teorías descritas.

1. Extracción de muestras de sangre procedentes de pacientes ECMO y de pacientes de características clínicas similares no candidatos a asistencia con ECMO.

2. Tratamiento y análisis de las muestras: se llevará cabo empleando modos desarrollados en la Fase I del estudio.

FASE III: Análisis de resultados y conclusiones.

Inicio de reclutamiento de pacientes: enero 2015

Fin del reclutamiento de pacientes: enero 2016

En la fase I (estudios *ex vivo*) el número de muestras estará entre 2 y 3 por matriz, en función de los resultados obtenidos. Esta fase se realizará con un circuito cerrado *ex vivo*, es decir, sin paciente. Se purgará el circuito de forma habitual y se administrará el fármaco antes y después del oxigenador de membrana. Se determinarán los niveles del fármaco antes y después de su paso por el oxigenador de membrana y de este modo se podrá saber en que cantidad se ha fijado al circuito y por lo tanto, no circula por el sistema.

La fase II del estudio se realizará *in vivo* con pacientes que cumplan los criterios de inclusión descritos en el apartado anterior. En este caso, al paciente, según criterio médico, se le tratará con anidulafungina. Del

mismo modo que en la fase I, se le medirá el nivel del fármaco. Esto se realizará tanto en pacientes portadores de ECMO

12. Difusión de los resultados

Cualquier presentación formal o publicación de los datos de este estudio, será considerada como una publicación conjunta por el(los) investigador(es) junto al Promotor y demás miembros del Comité Científico.

Tras la primera publicación de resultados, el Promotor requiere a los Investigadores que se les envíen copias de cualquier proyecto de comunicación, con una antelación razonable (al menos 15 días laborables para un *abstract* o material para ser presentado oralmente y 45 días laborables para un artículo). El Promotor revisará las comunicaciones en cuanto a exactitud (evitando posibles discrepancias con la información enviada a las Autoridades Sanitarias), verificará que la información confidencial no sea divulgada involuntariamente y proporcionará cualquier información adicional suplementaria.

13. Referencias

1. Buscher H1, Vaidyanathan S, Al-Soufi S, Nguyen DN, Breeding J, Rycus P, Nair P. Sedation practice in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *ASAIO J.* 2013 Nov-Dec;59(6):636-41.
2. Donadello K, Roberts JA, Cristallini S, Beumier M, Shekar K, Jacobs F, Belhaj A, Vincent JL, de Backer D, Taccone F. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study. *Crit Care.* 2014 Nov 22;18(6): 632
3. Shekar K, Roberts J, Ghassabian S, Mullany D, Wallis S, Smith M, Fraser J. Altered antibiotic pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation: cause for concern?. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Oct 2: 726-727
4. Cies JJ, Moore WS, Dickerman MJ, Small C, Carella D, Chopra A, Parker J. Pharmacokinetics of continuous-infusion meropenem in a pediatric patient receiving extracorporeal life support. *Pharmacotherapy* 2014 Oct;34(10):e175-9
5. Hites M, Dell'Anna AM, Scolletta S, Taccone FS. The challenges of multiple organ dysfunction syndrome and extra-corporeal circuits for



- drug delivery in critically ill patients. 2014 May 17
6. Flannery AH, Thompson Bastin ML. Oseltamivir dosing in critically ill patients with severe influenza. *Ann Pharmacother*. 2014 May 9;48(8):1011-1018
 7. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P; Extracorporeal Life Support Organization Task Force on Infections, Extracorporeal Membrane Oxygenation. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 May;12(3):277-81
 8. Sun HY, Ko WJ, Tsai PR, Sun CC, Chang YY, Lee CW, Chen YC. Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Nov;140(5):1125-32
 9. Kruger PS, freir NM, Vekatesh B, *et al*. A preliminary study of atorvastatin plasma concentrations in critically ill patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2009; 35:717-721
 10. Mulla H, Lawson G, von Anrep C, *et al*. In vitro evaluation of sedative drug losses during extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2000; 15: 21-6
 11. Marcia L. Buck. Pharmacokinetic Changes During Extracorporeal Membrane Oxygenation. Implications for Drug Therapy of Neonates. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (5): 403-417
 12. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, *et al*. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49:1-16
 13. Julie M. Varghese, Jason A. Roberts and Jeffrey Lipman. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *Current opinion in Anaesthesiology* 2010; 23:472-478
 14. Buck ML. Pharmacokinetics changes during extracorporeal membrane oxygenation: implications for drug therapy of neonates. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (5): 403-17
 15. Mehta NM, Halwick DR, Dodson BL, Thompson JE, Arnold JH. Potential drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation: results from an ex vivo experiment. *Intensive Care Med* 2007; 33:1018-1024
 16. Wildschut E.D., Ahsman M. J., Mathot R. A. A., Tibboel D. Determinants of drug adsorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med*. Published online: 23 September 2010
 17. Dagan O, Klein J, Gruenwald C, Bohn D, Barker G, Koren G. Preliminary studies of the effects of extracorporeal membrane oxygenator on the disposition of common pediatric drugs. *Ther Drug Monit* 1993;15:263-266

18. Bhatt-Mehta V, Annich G. Sedative clearance during extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2005; 20(6):309-315
19. Fiori B, Posteraro B, Torelli R, Tumbarello M, Perlin DS, Fadda G, Sanguinetti M. In vitro activities of anidulafungin and other antifungal agents against biofilms formed by clinical isolates of different *Candida* and *Aspergillus* species. *Anticob Agents Chemotherapy* 2011, 55(6), 3031-3035
20. Kucharíková S, Tournu H, Holtappels M, Van Dijck P, Lagrou K. *Anticob.* In vivo efficacy of anidulafungin against mature *Candida albicans* biofilms in a novel rat model of catheter-associated Candidiasis. *Agents Chemotherapy* 2010, 4474-4475
21. Cohen-Wolkowicz, Benjamin DK Jr, Piper L, Cheifetz IM, Moran C, Liu P, Aram J, Kashuba AD, Capparelli E, Walsh TJ, Hope WW, Smith PB. Safety and Pharmacokinetics of Multiple-dose Anidulafungin in Infants and Neonates. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2011 May;89(5):702-7