

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA
FARMACEUTICA

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE VANCOMICINA

PILAR LLOPIS SALVIA

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2002

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el día 1 de octubre de 2001 davant un tribunal format per:

- Dra. Dña. Matilde Merino Sanjuan
- Dr. D. Joaquin Juan Colomer
- Dr. D. Joaquin Giradles Deido
- Dra. Dña. Rosa M^a Hernández Martín
- Dr. D. Rafael Martín Algarra

Va ser dirigida per:

Prof. Dr. D. N. Victor Jiménez Torres

©Copyright: Servei de Publicacions
Pilar Llopis Salvia

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-5709-4

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
FACULTAD DE FARMACIA **UNIVERSIDAD DE VALENCIA**

Servicio de Farmacia
HOSPITAL UNIVERSITARIO Dr PESET DE VALENCIA
CONSELLERIA DE SANITAT

*“Farmacocinética poblacional de vancomicina en
pacientes críticos”*

Memoria que, para optar al grado
de Doctor en Farmacia, presenta:

Pilar Llopis Salvia

Valencia, 17 de junio de 2001

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	7
II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	11
II.1. VANCOMICINA	11
II.1.1. Indicaciones terapéuticas	20
II.1.2. Vancomicina vs Teicoplanina	25
II.1.3. Estreptograminas	29
II.1.4. Linezólida	31
II.1.5. Vías de administración	32
II.1.6. Farmacocinética	33
II.1.6.1. Modelado farmacocinético	37
II.1.6.2. Modelado compartimental	38
II.1.6.3. Farmacocinética poblacional	42

II.1.6.3.1 Pacientes geriátricos	42
II.1.6.3.2. Pacientes obesos	43
II.1.6.3.3. Pacientes con insuficiencia hepática	46
II.1.6.3.4. Pacientes con insuficiencia renal	47
II.1.6.3.5. Pacientes expuestos a técnicas de depuración extrarrenal	48
II.1.6.3.6. Pacientes quemados	49
II.1.6.3.7. Pacientes oncológicos	51
II.1.6.3.8. Pacientes críticos	51
II.1.6.3.9. Pacientes pediátricos y neonatos	52
II.1.6.3.10. Efecto del tiempo sobre el aclaramiento de vancomicina	54
II.1.7. <i>Farmacodinamia</i>	55
II.1.7.1. Relación entre concentración y muerte bacteriana	55
II.1.7.2. Efecto postantibiótico	61
II.1.8. <i>Efectos adversos</i>	62
II.1.8.1. Efectos adversos relacionados con la velocidad de perfusión IV	62
II.1.8.2. Efectos adversos no relacionados con la perfusión IV	63
II.1.8.2.1. Nefrotoxicidad	63
II.1.8.2.2. Ototoxicidad	66
II.1.9. <i>Monitorización de vancomicina</i>	67
II.1.10. <i>Métodos para la dosificación de vancomicina</i>	72
II.2. FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL	80
II.2.1. <i>Tipos de variabilidad</i>	81
II.2.2. <i>Modelos farmacoestadísticos</i>	81
II.2.3. <i>Métodos de estudio</i>	85
II.2.3.1. Método estándar en dos etapas	85
II.2.3.2. Métodos no paramétricos	87
II.2.3.3. Método no lineal de efectos mixtos	90
a) Estimación de los parámetros del modelo mediante NONMEM	91
b) Análisis de covariables mediante el modelo no lineal de efectos mixtos	94
II.2.4. <i>Métodos bayesianos</i>	96
II.2.5. <i>Simulaciones en farmacocinética poblacional</i>	99
II.2.6. <i>Validación del modelo farmacoestadístico:</i>	
<i>evaluación de la exactitud de la predicción de los parámetros de estudio</i>	100
II.2.6.1. Error sistemático o sesgo	101
II.2.6.2. Precisión	102

III.PACIENTES Y TRATAMIENTOS	105
III.1. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	107
III.2. COVARIABLES RECOPIADAS.....	107
III.2.1. <i>Parámetros antropométricos</i>	107
III.2.2. <i>Parámetros clínicos</i>	108
III.2.3. <i>Parámetros analíticos</i>	108
III.2.4. <i>Parámetros farmacoterapéuticos</i>	109
III.2.5. <i>Periodicidad de la recogida de datos</i>	110
IV. MÉTODO	113
IV.1. ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE VANCOMICINA	113
IV.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	114
IV.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	115
IV.4. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL.....	115
IV.4.1. <i>Diseño del estudio</i>	116
IV.4.1.1. Extracción de las muestras de sangre.....	116
IV.4.1.2. <i>Técnica analítica</i>	116
IV.4.1.3. Valoración del modelo de error.....	117
IV.4.1.4. Selección de la ecuación para la estimación del aclaramiento de creatinina	118
IV.4.1.5. Incremento y reducción mínima de dosis.....	120
IV.4.2. <i>Selección del modelo farmacocinético</i>	122
IV.4.3. <i>Estimación de los parámetros farmacocinéticos</i>	123
IV.4.3.1. Identificación de covariables predictoras.....	124
IV.4.4. <i>Validación de los parámetros</i>	126
IV.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	127
IV.5.1. <i>Normalidad de la distribución</i>	127
IV.5.2. <i>Homogeneidad de varianzas</i>	128
IV.5.3. <i>Pruebas paramétricos vs no paramétricas</i>	128
IV.5.4. <i>Métodos univariantes</i>	129
IV.5.4.1. Pruebas de comparación entre dos medias	129
IV.5.4.2. Pruebas de comparación entre dos proporciones.....	130
IV.5.4.3. Relación entre dos variables cuantitativas: correlación y regresión.	130
IV.5.4.4. Análisis de la varianza	131
IV.5.5. <i>Métodos multivariantes</i>	132

IV.5.5.1. Regresión lineal múltiple	132
IV.5.5.2. Regresión logística	136
IV.5.5.3. Regresión de Cox	139
IV.5.6. <i>Análisis de supervivencia</i>	140
V.RESULTADOS	143
V.1. ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE VANCOMICINA	143
V.1.1. <i>Características antropométricas y analíticas</i>	143
V.1.2. <i>Características clínicas</i>	150
V.1.3. <i>Tratamiento con vancomicina</i>	163
V.1.4. <i>Concentraciones plasmáticas</i>	173
V.1.4.1. <i>Análisis de las concentraciones plasmáticas fuera del ámbito terapéutico</i>	185
V.1.5. <i>Tratamientos concurrentes</i>	188
V.1.6. <i>Resultado en los pacientes</i>	195
V.1.6.1. <i>Aclaramiento de creatinina al final del tratamiento</i>	195
V.1.6.2. <i>Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos</i>	199
V.2. TÉCNICA ANALÍTICA	201
V.2.1. <i>Modelo de error de la técnica analítica</i>	201
V.2.2. <i>Determinación del incremento y reducción mínima de dosis</i>	203
V.3. SELECCIÓN DEL MODELO FARMACOCINÉTICO	205
V.3.1. <i>Regresión no lineal</i>	205
V.3.2. <i>Modelo no lineal de efectos mixtos</i>	212
V.4. DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES	214
V.4.1. <i>Método estándar en dos etapas</i>	214
V.4.1.1. <i>Método estándar en dos etapas (Programa WinNonlin®)</i>	215
V.4.1.1.1. <i>Selección de la ponderación</i>	215
V.4.1.1.2. <i>Estimación de los parámetros mediante WinNonlin®</i>	221
V.4.1.2. <i>Método estándar en dos etapas. (Programa PKS®)</i>	230
V.4.1.2.1. <i>Selección de la ecuación para el cálculo del aclaramiento de creatinina</i>	231
V.4.2. <i>Determinación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales mediante el modelo no paramétrico de máxima verosimilitud</i>	242
V.4.3. <i>Determinación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales mediante el modelo no lineal de efectos mixtos</i>	249

V.4.3.1. Caracterización de la variabilidad intraindividual.....	249
V.4.3.2 Caracterización de la variabilidad interindividual.....	250
V.4.3.3. Modelado de los parámetros de efectos fijos.....	253
V.4.4. <i>Análisis de predictores del modelo estructural</i>	261
V.4.4.1. Análisis de predictores. Regresión lineal múltiple.....	262
V.4.4.2. Análisis de predictores. Modelo no lineal de efectos mixtos.....	266
V.5. ANÁLISIS FARMACODINÁMICO DE LOS RESULTADOS.....	274
V.5.1. <i>Análisis de la leucocitosis</i>	275
V.5.2. <i>Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos</i>	284
V.5.3. <i>Resultado en los pacientes: alta vs exitus</i>	285
V.6. VALIDACIÓN DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN.....	286
V.6.1. <i>Validación a priori de las concentraciones plasmáticas</i>	287
V.6.1.1. Error sistemático.....	291
a) Error medio de predicción (EP).....	291
b) Error relativo de predicción (ER).....	293
V.6.1.2. Evaluación de la precisión.....	295
a) Error cuadrático de predicción (ECM).....	295
b) Error absoluto de predicción (EAP).....	297
V.6.2. <i>Validación a priori de las concentraciones plasmáticas mínimas</i>	299
V.6.2.1. Error sistemático.....	299
a) Error medio de predicción (EP).....	299
b) Error relativo de predicción (ER).....	302
V.6.2.2. Evaluación de la precisión.....	304
a) Error cuadrático de predicción (ECM).....	304
b) Error absoluto medio de predicción (EAP).....	306
V.6.3. <i>Validación a priori de las concentraciones plasmáticas máximas</i>	309
V.6.3.1. Error sistemático.....	309
a) Error medio de predicción (EP).....	309
b) Error relativo de predicción (ER).....	311
V.6.3.2. Evaluación de la precisión.....	313
a) Error cuadrático medio de predicción (ECM).....	313
b) Error absoluto medio de predicción (EAP).....	316
V.6.4. <i>Comparación en la predicción de la concentración plasmática mínima a priori vs concentración plasmática máxima a priori</i>	319
V.6.5. <i>Validación a posteriori de las concentraciones plasmáticas máximas</i>	320
V.6.5.1. Error sistemático.....	321
a) Error medio de predicción (EP).....	321

b) Error relativo de predicción (ER)	323
V.6.5.2. Evaluación de la precisión	325
a) Error cuadrático medio de predicción (ECM)	325
b) Error absoluto de predicción (EAP).....	328
V.6.6. Comparación en la predicción de la concentración plasmática máxima <i>a priori vs a posteriori</i>	331
VI. DISCUSIÓN	333
VI.1. MODELO DE ERROR DE LA TÉCNICA ANALÍTICA	342
VI.2. SELECCIÓN DEL MODELO FARMACOCINÉTICO Y ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS	345
VI.3. ANÁLISIS DE PREDICTORES.....	361
VI.4. ANÁLISIS FARMACODINÁMICO.....	368
VI.5. VALIDACIÓN DEL MODELO POBLACIONAL.....	370
VII. CONCLUSIONES	379
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	383
IX. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	405

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Servicio de Farmacia
HOSPITAL UNIVERSITARIO Dr PESET DE VALENCIA
CONSELLERIA DE SANITAT

El que suscribe, N Víctor Jiménez Torres, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Dr Peset de Valencia y Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Valencia,

CERTIFICA:

Que la Memoria para optar al grado de Doctor en Farmacia realizada por la licenciada Pilar Llopis Salvia, cuyo título es:

“Farmacocinética poblacional de vancomicina en pacientes críticos”

ha sido desarrollada bajo su dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Lo que suscribe en Valencia, a 17 de junio de 2001.

Fdo. N. Víctor Jiménez Torres

En esta página quiero agradecer:

*a Víctor Jiménez la confianza depositada en mi para llevar a cabo
éste y tantos otros proyectos,*

*a mis compañeros del Hospital Universitario Dr Peset,
por compartir conmigo el entusiasmo del comienzo de este trabajo,*

*a mis compañeros del Hospital de la Ribera, con quienes
he compartido la satisfacción del trabajo concluido,*

*a mi familia, que jamás dudaron de que
tantas horas empleadas, finalmente tendrían sentido ...*

Gracias

I. INTRODUCCIÓN

La introducción de vancomicina en terapéutica a mediados de los años cincuenta suscitó gran interés ya que, venía a llenar el vacío terapéutico existente en el tratamiento de cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de penicilasas. Sin embargo, su utilización quedó relegada a un segundo plano debido sus frecuentes efectos adversos y a la aparición de las penicilinas resistentes a penicilasas. La depuración en las técnicas cromatográficas de obtención, permitieron disponer del producto libre de las impurezas responsables de los efectos tóxicos (síndrome del hombre rojo, principalmente) que acompañaban inicialmente a su utilización. Además, la aparición de cepas de *Staphylococcus* resistentes a meticilina, revaloró su utilización situándose como terapéutica de primera línea en infecciones por Gram positivos resistentes a penicilina tal y como apunta el estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles (EPINE). Este estudio, en su última edición, recoge la evolución en la utilización de

vancomicina en el medio hospitalario a lo largo del período 1990-1999, observándose una disminución del consumo de penicilinas resistentes a meticilina y en particular de cloxacilina, en favor de vancomicina, y desde 1993 también de teicoplanina, como consecuencia de la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistentes.

Las infecciones en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Críticos presentan una prevalencia superior a la observada en el resto de pacientes hospitalizados, de manera que la mitad de los pacientes críticos son subsidiarios, en algún momento de su estancia en esta Unidad, de tratamiento antibiótico.

La utilización de los fármacos en el paciente crítico se lleva a cabo de acuerdo con criterios definidos que, con frecuencia, difieren de las condiciones particulares que presentan el resto de los pacientes. Este hecho puede modificar la evolución de las concentraciones plasmáticas en el organismo, y comprometer la eficacia y seguridad del tratamiento farmacoterapéutico, especialmente en el caso de fármacos de estrecho ámbito terapéutico. En el caso de vancomicina, si bien no se ha establecido de forma definitiva la relación entre ámbito de concentraciones plasmáticas y resultado en el paciente, parece aconsejable su monitorización, particularmente en determinadas subpoblaciones, como sucede con los pacientes críticos sujetos a modificaciones de sus funciones vitales y de los compartimentos corporales.

La descripción de la farmacocinética de un medicamento, en la población de pacientes subsidiaria del mismo, proporciona una herramienta útil en el diseño de regímenes posológicos. Su conocimiento permite describir y cuantificar la variabilidad de las concentraciones plasmáticas y mejorar la predicción de la respuesta farmacocinética en grupos poblacionales a través de su incorporación a algoritmos de predicción bayesiana. Este aspecto, sin embargo, no debe desligarse de la respuesta farmacodinámica puesto que el modelado de ambos tipos de respuestas reducen la variabilidad en las mismas y aumenta la probabilidad de resultados clínicos óptimos en los pacientes considerados de forma individualizada.

El **OBJETIVO** principal de la presente memoria de tesis doctoral ha sido desarrollar un modelo farmacostatístico mediante predicción bayesiana, que permita realizar el ajuste posológico individualizado de vancomicina en pacientes críticos.

Los objetivos secundarios planteados han sido:

1. Establecer el modelo farmacocinético que mejor describa el comportamiento de los pares de valores concentración plasmática—tiempo de vancomicina en la población de pacientes críticos.
2. Validar las concentraciones plasmáticas proporcionadas por cada uno de los modelos farmacostatísticos desarrollados y determinar la presencia de subpoblaciones de pacientes críticos.
3. Analizar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en relación al resultado clínico en los pacientes.

II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

II.1. VANCOMICINA

La vancomicina es un antibiótico natural aislado por primera vez en 1956 a partir de cepas de *Streptomyces orientalis*, actinomiceto encontrado en muestras de suelo de Indonesia e India (Rodvold 1994).

Se trata de un compuesto polipeptídico de peso molecular 1,45 kD, y fórmula empírica $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$. Su **estructura química** consta de un disacárido formado por una molécula de glucosa y un aminoazúcar, la vancosamina, tres anillos aromáticos y varios restos de aminoácidos: dos unidades de beta-hidroclorotirosina, tres anillos de fenilglicina sustituidos y la amida del ácido aspártico (Figura II.1).

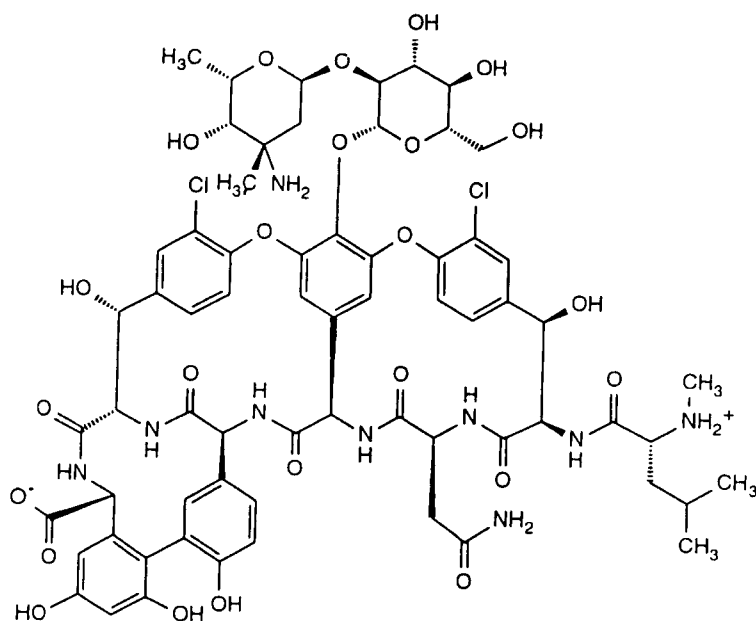


Figura II.1. Estructura química desarrollada de vancomicina

Se trata de un polvo cristalino blanco o casi blanco, higroscópico, fácilmente soluble en agua y poco soluble en etanol. El hidrocloreto de vancomicina es una mezcla de glicopéptidos relacionados, formado principalmente por el monohidrocloreto de vancomicina B. La Farmacopea Europea establece que la pureza del polvo no debe ser inferior a 93% de vancomicina B, determinado mediante H.P.L.C. (Real Farmacopea Española, 1997).

El **mecanismo de acción** de vancomicina consiste en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. La molécula de vancomicina se une a la fracción terminal del péptido en crecimiento formada por el dipéptido de Alanina (D-Ala-D-Ala). La acción se ejerce, por tanto, en el exterior de la bacteria, impidiendo la polimerización necesaria para que se produzca la liberación del llamado bloque de construcción de su transportador lipídico. Este bloque en construcción no puede unirse al extremo creciente del peptidoglicano, evitando así, la actuación de las enzimas que han de intervenir en la polimerización. Como consecuencia, las bacterias se hacen osmóticamente sensibles, permitiendo así su lisis (Reynolds 1989).

A diferencia de otros antimicrobianos con un mecanismo de actuación semejante (penicilinas, cefalosporinas o fosfomicina), no actúa sobre los enzimas formadores de la pared sino sobre el sustrato.

Presenta, además otros mecanismos de acción complementarios que contribuyen a ejercer el efecto antibacteriano: altera la permeabilidad de la membrana celular, impide la correcta síntesis del RNA y activa enzimas autolíticos.

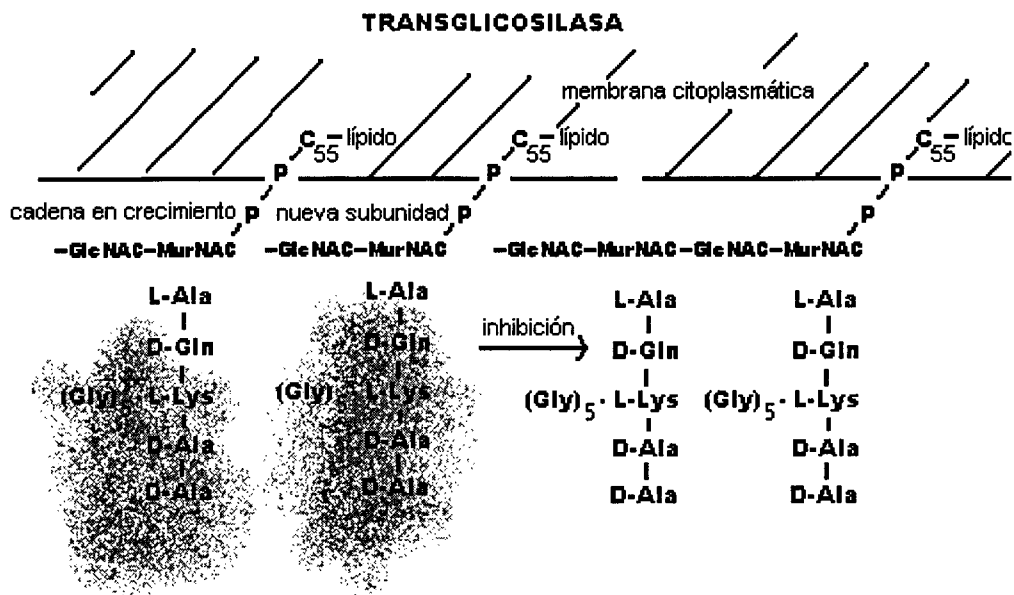


Figura II.2. Mecanismo de acción de vancomicina a nivel de la pared celular

La vancomicina posee **espectro de actividad reducido**; la actividad antibacteriana se limita a bacterias Gram positivas aerobias y anaerobias. La ausencia de peptidoglicano en las bacterias Gram negativas, su gran tamaño y la naturaleza polar de la molécula de vancomicina, que impide su penetración a través de la membrana externa lipídica, justifican la ausencia de actividad frente a los microorganismos Gram negativos (Murphy 1995).

Entre los microorganismos sensibles a vancomicina se incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y el grupo de *Staphylococcus epidermidis*, incluyendo las cepas meticilin resistentes (SAMR) y las productoras de betalactamasas. Otras bacterias sensibles son *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, y los enterococos *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. *Corynebacterium spp*, *Listeria spp*, *Neisseria spp*, *Bacillus spp*, *Actinomyces spp* y especies de anaerobios tales como *Clostridium difficile*, *Peptococcus spp* y *Peptostreptococcus spp* también son sensibles a vancomicina.

Vancomicina es bactericida frente a *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. pneumoniae*, mientras que se muestra como agente bacteriostático frente a *E. faecalis*, *E. faecium*, siendo la destrucción que produce más acentuada sobre microorganismos que se encuentran en fase de crecimiento exponencial. En la tabla II.1 aparecen los microorganismos sensibles a vancomicina y las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) y concentraciones mínimas bactericidas (CMB) frente a algunos de estos microorganismos.

Tabla II.1. Concentración Mínima Inhibitoria y Concentración Mínima Bactericida de vancomicina frente microorganismos susceptibles.

MICROORGANISMO	CMI ($\mu\text{g/mL}$)	CMB ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,15-1,8	1.56-6.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,3-1,5	1-100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,15-2,5	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,3-2,5	100 - >100
<i>Streptococcus viridans</i>	0,3-1,25	<0,312 - >50
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,3-2,5	-
<i>Clostridium sps</i>	<1,0	0,78 - > 10
<i>Bacillus anthracis</i>	0,30-2,50	0,78 - > 10
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,5-5,0	-
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	2,3-2,5	0,78 - > 10

Vancomicina se muestra como agente bacteriostático frente a algunas cepas de enterococos con CMI > 50mg/ml. En estos casos, la adición de un aminoglucósido potencia su actividad. La asociación con aminoglucósidos también potencia la actividad de vancomicina frente a *S. aureus*, estreptococos del grupo D, enterococos y *S. viridans*. Asimismo, la administración simultánea de beta-lactámicos y rifampicina también potencia su actividad. Por ello, en pacientes con endocarditis por enterococos alérgicos a penicilinas se añade al tratamiento con vancomicina gentamicina o bien rifampicina (Plastino 1994).

La sensibilidad varía dependiendo de la técnica utilizada para su determinación. Así, cuando la sensibilidad se ensaya en disco se considera que el microorganismo es sensible si el tamaño de la zona de inhibición del crecimiento es ≥ 17 mm, la sensibilidad es intermedia si el diámetro de la zona se sitúa entre 15-16 mm, mientras que se considera que existe resistencia cuando el tamaño de la zona de inhibición del crecimiento es ≤ 14 mm. Cuando la técnica empleada es la dilución del antimicrobiano, se considera que el microorganismo es sensible cuando la dilución de vancomicina que produce inhibición del crecimiento es ≤ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, la sensibilidad es intermedia cuando la dilución se sitúa entre 4-16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, mientras que existe resistencia cuando la dilución necesaria para inhibir el crecimiento bacteriano es ≥ 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$. De acuerdo con el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* se considera que existe **resistencia a vancomicina** cuando la CMI es igual o superior a 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ frente a un microorganismo dado, mientras que se considera que existe resistencia moderada o intermedia cuando la CMI oscila entre 8-16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Christensen 1996, Waldrogl 1999).

Las especies de enterococos susceptibles de tratamiento con vancomicina se clasifican en cinco fenotipos distintos, A, B, C, D y E según el nivel de resistencia a vancomicina y a teicoplanina (Miele 1995, Murray 2000).

El fenotipo A (*vanA*) está mediado por plásmidos transmisibles por conjugación que confieren un alto nivel de resistencia a vancomicina y teicoplanina, este tipo de resistencia es inducible por ambos glicopéptidos y se asocia a la adquisición del mencionado gen. Los microorganismos con fenotipo clase B (*vanB*), muestran resistencia variable a vancomicina (CMI=4-12 $\mu\text{g}/\text{mL}$), mientras que mantienen la susceptibilidad a teicoplanina. El tercer fenotipo (*vanC*), se caracteriza porque incluye cepas que presentan bajo nivel de resistencia a vancomicina, pero que mantienen la susceptibilidad a teicoplanina. Los genes que codifican la resistencia a vancomicina tipo *vanC*, son componentes endógenos específicos de determinadas especies, mientras que los genes del resto, *vanA*, *vanB*, *vanD* y *vanE* parecen ser adquiridos.

En la tabla II.2 se resumen las características de los distintos tipos de resistencias. También se ha descrito resistencia a teicoplanina y susceptibilidad a vancomicina (Miele 1995, Gin 1996, Murray 2000). Por otra parte, la resistencia es constitutiva y no transferible (Murphy 1995).

Si bien la resistencia a vancomicina es poco frecuente, en los últimos años, su incidencia se ha visto incrementada en el grupo de los enterococos. En humanos, el enterococo forma parte de la microflora de la cavidad oral, tracto biliar y vagina. Las infecciones por enterococos patógenos se deben mayoritariamente a la especie *E. faecalis* (80% de los casos), siendo las más frecuentes endocarditis, infecciones intraabdominales, infecciones del tracto urinario y bacteriemias.

Este crecimiento en la incidencia de infecciones por enterococos, ha producido un incremento paralelo en la resistencia a los antibióticos que comúnmente se utilizan para su tratamiento: penicilinas, aminoglucósidos y más recientemente vancomicina (Gin 1996). Durante años, el tratamiento de elección en pacientes afectados de endocarditis enterocócica ha sido penicilinas o ampicilina (vancomicina en el caso de alergia a betalactámicos o resistencia a ampicilina) combinado con aminoglucósidos. Sin embargo, dosis altas de ampicilina permiten alcanzar concentraciones plasmáticas sostenidas superiores a 100 –150 µg/mL de manera que los enterococos que se inhiben a concentraciones ≤ 64 µg/mL pueden ser susceptibles a dosis altas de ampicilina o ampicilina-sulbactam (18-30 g/día) A pesar de ello, no hay un régimen óptimo para los pacientes con endocarditis causada por enterococos altamente resistentes a gentamicina y estreptomina (Murray 2000).

Esta situación es doblemente preocupante debido, por una parte a la elevada mortalidad (hasta del 70%) de la bacteriemia por enterococos resistentes a vancomicina y principalmente, por el riesgo de que dicha resistencia se transfiera a otros cocos Gram positivos (Edniston 1996).

Tabla II.2. Tipos de resistencia de los enterococos a los antibióticos glicopéptidos (Murray 2000).

Característica	TIPO				
	VanA adquirida	VanB adquirida	VanC intrínseca	VanD adquirida	VanE adquirida
Características genéticas					
Peptidoglicano precursor	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser
CMI ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	64 a >1000	4 a >1000	2 a >32	16 a 64	16
Vancomicina	16 a 512	0.5 a 32 ⁽¹⁾	0.5 a 1	2 a 4	0.5
Teicoplanina					
Gen Ligasa	vanA	vanB	vanC-1 y vanC-2/vanC-3	vanD	vanE
Bacterias que presentan los genes para la resistencia por naturaleza	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. mundtii</i> , <i>E. avium</i> , <i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i> , <i>Bacillus circulans</i> , <i>Streptococcus gallolyticus</i> , ⁽²⁾ <i>Corynebacteria</i> , <i>arcanobacteria</i> , <i>lactococci</i> , <i>oerskovia</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Strep. bovis</i> , <i>Strep. gallolyticus</i> ⁽²⁾	<i>Streptococcus gallinarum</i> y <i>E. casseliflavus/E. flavescens</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>
Bacterias en las que la resistencia a vancomicina ha sido transferida por enterococos en el laboratorio	<i>Stresp sanguis</i> , <i>Strep. pyogenes</i> , <i>listeria</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , incluyendo resistencia a <i>ampicilina</i>			

(1) muchos aislados vanB son susceptibles a teicoplanina pero se ha documentado el desarrollo de la resistencia in vivo e in vitro (2) antiguamente *Strep. bovis*

Entre los factores de riesgo asociados a la adquisición de enterococos resistentes a vancomicina (ERV) se citan la utilización previa de vancomicina u otros antibióticos de amplio espectro que alteran la flora normal intestinal (p.e. cefalosporinas de tercera generación), estados de inmunosupresión (trasplantes en pacientes hematológicos y oncológicos), colonización gastrointestinal con ERV y estancias hospitalarias prolongadas. La transmisión nosocomial de ERV vía paciente-personal sanitario, paciente-paciente o a través de superficies contaminadas (estetoscopios, monitores ECG, etc.) y la transmisión fecal (por colonización gastrointestinal) son las formas más frecuentes de diseminación en Unidades de Hematología, Oncología y UCI. También contribuye la contaminación ambiental o a través de la piel (Tailor 1993, Edmond 1995, Gin 1996).

Entre los factores que favorecen la infección nosocomial se encuentran: la hospitalización prolongada, en particular en las unidades de pacientes críticos, o la hospitalización en instituciones con una elevada prevalencia de pacientes colonizados por enterococos resistentes a vancomicina y la administración oral de glicopéptidos que incrementa la resistencia de los enterococos procedentes del tracto gastrointestinal. Por otra parte, el hecho de que se hayan aislado enterococos resistentes a vancomicina en animales a los que se ha adicionado glicopéptidos en su alimentación apoya la hipótesis de que, al menos algunos de los genes de resistencia a vancomicina, son de origen animal (Murray 2000).

A pesar de la extensa utilización de vancomicina en los últimos años, no ha sido hasta recientemente cuando se ha detectado la aparición de cepas de estafilococos resistentes a dicho antibiótico. Hasta la fecha, se ha evidenciado resistencia únicamente en cepas de estafilococos coagulasa negativos, en concreto *S. haemolyticus* y *S. epidermidis*. Sin embargo, la creciente prevalencia, especialmente en unidades de pacientes críticos, de aislamientos epidémicos causadas por cepas de ERV, unido al hecho de que la resistencia a vancomicina es experimentalmente transferible de *E. faecalis* a *S. aureus*, hace temer la aparición de cepas de estafilococos coagulasa positivos resistentes a glicopéptidos (Edmond&Wenzdel 1995).

Los casos de resistencia a *Staphylococcus* referenciados en la bibliografía son, afortunadamente, muy limitados: un neonato de 4 meses tratado con vancomicina durante 29 días, dos pacientes con insuficiencia renal portadores de endoprótesis tratados durante 28 semanas. Sierdzlei y col (1999) describen el caso de un paciente en insuficiencia renal crónica y pluripatología con infección por SAMR que desarrolla resistencia a vancomicina durante el tratamiento con dicho antibiótico durante un periodo de hasta seis semanas. La resistencia, en este caso no parece ser debida a la adquisición de un gen *VanA* o *VanB* sino a la presencia continuada del anti-

biótico. Este hecho ha sido confirmado en animales, donde la exposición continuada a material protésico conduce a un aumento de la resistencia de los antibióticos, incluida la vancomicina, debido a la presión selectiva sobre los estafilococos.

A pesar del escaso número de casos de estafilococos resistentes a vancomicina, la ausencia de alternativas adecuadas hace necesario establecer estrategias para evitar su diseminación. El Centro para el Control y Prevención de enfermedades de EE.UU. (CDC) ha emitido una serie de recomendaciones para la prevención de la resistencia a vancomicina. Las medidas van dirigidas a minimizar la presión selectiva de las cepas de ERV a través del establecimiento de directrices para el uso racional de vancomicina, especialmente en aquellas áreas donde han aparecido brotes epidémicos (unidades de pacientes críticos, hemodiálisis, oncología o hematología). En las tablas II.3 y II.4 aparecen las recomendaciones efectuadas por el CDC (Hospital Infections Control, 1995).

Tabla II.3. Recomendaciones para evitar la aparición de resistencias a vancomicina. Situaciones en las que NO se recomienda el uso de vancomicina.

-
- Profilaxis quirúrgica rutinaria en pacientes no alérgicos a beta-lactámicos
 - Tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril, a menos que exista evidencia de infección por Gram positivos (inflamación en el sitio de inserción del catéter Hickman) o elevada incidencia de SAMR en el hospital
 - Tratamiento en base a un único hemocultivo positivo para SCN cuando otros cultivos extraídos al mismo tiempo son negativos (posibilidad de contaminación)
 - Tratamiento empírico continuado en pacientes con cultivo negativo para cocos Gram positivos resistentes a beta-lactámicos
 - Prevención local o sistémica de infecciones por catéter (central o periférico)
 - Descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal
 - Erradicación de la colonización de SAMR
 - Tratamiento primario de la colitis asociada a antibióticos
 - Profilaxis rutinaria en nacidos prematuros de bajo peso
 - Profilaxis rutinaria en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis
 - Tratamiento de infecciones por microorganismos sensibles a beta-lactámicos en pacientes con fallo renal
 - Utilización en aplicación tópica o en irrigación

(*) SAMR, *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente, SCNMR *Staphylococcus coagulasa* negativos meticilin resistentes; SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativos

Tabla II.4. Recomendaciones para evitar la aparición de resistencias a vancomicina.

Situaciones en las que el uso de vancomicina es aceptable o adecuado

-
- Tratamiento de infecciones por Gram positivos resistentes a beta-lactámicos (los beta-lactámicos poseen mayor efecto bactericida que vancomicina frente a Gram positivos)
 - Pacientes alérgicos a beta-lactámicos
 - Pacientes en los que falla la terapia con metronidazol en colitis asociada al uso de antibióticos
 - Profilaxis endocarditis por procedimientos invasivos en pacientes con alto riesgo de infección
 - Profilaxis de cirugía mayor si conlleva implantación de material protésico (válvulas cardíacas, prótesis total de cadera) en instituciones con elevada incidencia de infecciones por SAMR o SCNMR (*) dosis preoperatoria o con una segunda dosis si la intervención dura más de 6 h.
-

(*) SAMR, *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente, SCNMR *Staphylococcus coagulasa* negativos meticilin resistentes.

II.1.1. Indicaciones terapéuticas.

En general, vancomicina es un antibiótico de segunda elección; se utiliza en infecciones graves por estafilococos en pacientes alérgicos a penicilinas o en casos de resistencia a beta-lactámicos.

La conveniencia de utilizar vancomicina en **profilaxis** o como **tratamiento empírico**, está en discusión. Se acepta, que en estas situaciones se recomiende su utilización en base a razones epidemiológicas, esto es, en base a la prevalencia de SAMR del hospital o de cada unidad hospitalaria en particular. Por este motivo, la utilización rutinaria de vancomicina en profilaxis quedaría limitada a:

- cirugía cardiovascular, especialmente cuando la intervención conlleva la implantación o el reemplazamiento valvular, ya que los SCNMR (*Staphylococcus coagulasa* negativos meticilin resistentes) son la causa del 60% de endocarditis postquirúrgicas sobre válvulas protésicas,
- neurocirugía, donde si bien el riesgo de infección es reducido por tratarse de cirugía limpia, las consecuencias de una infección son nefastas
- cirugía traumatológica, en particular en osteosíntesis de fractura y colocación de material protésico donde, en general, los *Staphylococcus* son los agentes infectantes más probables.

Las infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), se pueden dividir en dos tipos: meningitis nosocomial y meningitis neumocócica.

La **meningitis nosocomial**, incluye las infecciones del SNC relacionadas con la presencia de reservorios y "shunts" o derivaciones, siendo los estafilococos coagulasa negativos, *S. epidermidis*, en particular, los principales agentes causales, aunque también se han aislado cepas de *S. aureus*. El tratamiento de la meningitis nosocomial resulta especialmente dificultoso debido a que las especies causantes, generan un exopolisacárido que aumenta la adherencia del microorganismo a la superficie de los plásticos y disminuye la actividad antibacteriana del antibiótico (Luer 1993).

La resistencia de *S. pneumoniae*, agente causal de **meningitis neumocócica**, a penicilina y cloramfenicol apunta la conveniencia de utilizar vancomicina. Aunque las meningitis neumocócicas resistentes a beta-lactámicos (CMI ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$), suelen ser sensibles a dosis altas de cefalosporinas de tercera generación y pueden ser tratadas con dosis altas de cefotaxima, cuando la CMI es francamente superior, se plantea el tratamiento con vancomicina (Luer 1993).

Vancomicina atraviesa ligeramente la barrera hematoencefálica (BHE), especialmente cuando las meninges están inflamadas, de manera que tras su administración sistémica, se alcanzan concentraciones terapéuticas del antibiótico en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Esta ligera capacidad de penetración del antibiótico hace que, transcurridas 48h del inicio del tratamiento, se produzca una ligera mejoría que reduce la inflamación y provoca la disminución de las concentraciones del antibiótico alcanzadas inicialmente, especialmente si, simultáneamente se ha iniciado la administración de dexametasona que reduce la respuesta inflamatoria de las meninges. En esta situación, y en infecciones tales como ventriculitis, en las que no se produce reacción inflamatoria o ésta es mínima, se suele administrar el antibiótico simultáneamente por vía sistémica e intratecal o intraventricular, ya que incluso en condiciones de falta de integridad de la

BHE es difícil alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas por vía intravenosa. La vía intratecal no garantiza que se alcancen concentraciones adecuadas en los compartimentos cerebrales, mientras que la vía intraventricular sí garantiza el acceso del fármaco a los ventrículos, aunque su administración comporta mayor riesgo (Luer 1993).

La infección es la complicación más común y la principal causa de muerte en el **paciente oncológico**. El principal factor que predispone al desarrollo de un proceso infeccioso es la deficiencia inmunológica consecuencia, tanto de la patología subyacente como del tratamiento recibido (quimioterapia, corticoides y radioterapia). Esta situación determina la presencia de lesiones en determinadas zonas del cuerpo, como las mucosas, que incrementan el riesgo de infección por microorganismos Gram positivos. No existe una pauta antibiótica general para la infección en el paciente neutropénico, sino que ésta se debe adaptar a la sensibilidad de los microorganismos más prevalentes en cada hospital. La mayoría de infecciones en estos pacientes están causadas por *Klebsiella spp*, *E. coli* y *P. aeruginosa*, por lo que durante años, los antibióticos de elección para el tratamiento empírico del paciente neutropénico han sido la combinación de un aminoglucósido con un beta-lactámico. El incremento en los últimos años de las infecciones por cocos Gram positivos, especialmente estafilococos meticilin resistentes (SMR), plantea la adición al tratamiento empírico de vancomicina. A pesar de ello, existe consenso en que la administración inicial de vancomicina debe realizarse exclusivamente en centros con alta prevalencia de microorganismos Gram positivos, por su mayor toxicidad y por el riesgo de selección de cepas resistentes (Aldaz 1995).

El incremento en la utilización de material protésico tanto interno como externo se ha acompañado de un aumento en la incidencia de infecciones causadas por SCN tales como tromboflebitis séptica, endocarditis infecciosa y shock séptico (Wilcox 1994). Los principales agentes causales implicados en la **sepsis por catéter** son los *Staphylococcus coagulasa negativos* (SCN). La mayor patogenicidad de *S. epidermidis* se explica por su capacidad para producir una sustancia mucilaginosa extracelular que ayuda a la fijación de estos polisacáridos a la superficie de los catéteres.

En relación con las infecciones por catéter intravenoso, se habla de *colonización* del catéter cuando el número de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) en el segmento intravascular del catéter es inferior a 15. Si el número de UFC es superior a 15 se acepta que el origen de la infección está en el catéter. Así, la *bacteriemia* relacionada con el catéter ocurre cuando concurren la presencia de 15 o más UFC en cultivo semicuantitativo, o de más de 1.000 UCF en cultivo cuantitativo del segmento distal del catéter y aislamiento del mismo microorganismo en los

hemocultivos extraídos por venas periféricas, no identificándose ningún otro foco de infección que explique la bacteriemia. La bacteriemia comprende la infección que tiene su origen en la conexión, los líquidos de infusión, la piel, así como la originada por colonización hematógena desde un foco séptico a distancia (Liñares 1997). En la mayoría de ocasiones, el tratamiento consiste en retirar el catéter para resolver la infección, sin embargo los catéteres Hickman o las prótesis son más difíciles de retirar por lo que se recomienda erradicar la infección con la administración de glicopéptidos (Wilcox 1994).

En general, se puede decir que los catéteres de plástico presentan mayor incidencia de infección que los de teflón y los centrales mayor riesgo que los periféricos. Asimismo, la incidencia de infección es mayor cuando éstos se utilizan para la administración de nutrición parenteral y cuando la cateterización es prolongada (Aldaz 1995).

Los microorganismos comúnmente implicados en la **endocarditis bacteriana** son los Gram positivos, *S. viridans*, *Enterococos*, *S. bovis*, *Staphylococcus*, y el grupo HACEK (*Haemophyllus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Klingella*). La "American Heart Association", recomienda el uso de vancomicina en las siguientes situaciones (Wilson 1994):

- endocarditis de válvulas naturales por *S. viridans* y *S. bovis* con CMI frente a penicilina $<0,5 \mu\text{g/mL}$ en pacientes alérgicos a beta-lactámicos.
- endocarditis por enterococos altamente resistentes a penicilinas y sensibles a vancomicina (CMI $<32 \mu\text{g/mL}$), asociados a un aminoglucósido (siempre que no muestren un alto nivel de resistencia a aminoglucósidos, en cuyo caso la asociación de vancomicina y aminoglucósidos no es sinérgica).
- endocarditis de válvulas naturales por *Staphylococcus* en pacientes alérgicos a beta-lactámicos o en SMR.
- endocarditis por *Staphylococcus* en presencia de material protésico (frecuentemente del SCN) cuando el microorganismo es resistente a meticilina o el paciente es alérgico a beta-lactámicos.

El agente causal más frecuente de la **neumonía típica** es *Streptococcus pneumoniae*. Otro de los microorganismos comúnmente identificado en esputos de pacientes con neumonía, *S. aureus*, es, con frecuencia resistente a penicilinas. En esta situación, el tratamiento alternativo consiste en la administración de vancomicina (Bartlett 1995).

Clostridium difficile es un microorganismo poco frecuente en la microflora colónica de adultos sanos, la tasa de colonización en adultos es del 3-5%, sin embargo, en neonatos puede alcanzar del 15 al 70%, valor que disminuye progresivamente a lo largo de los primeros años de vida debido a la adquisición de anticuerpos frente a la toxina de *C. difficile*. A pesar de la elevada tasa de colonización, esta población no desarrolla la enfermedad debido tanto a la presencia de anticuerpos maternos como a la ausencia de receptores para la toxina. La **colitis inducida por *C. difficile*** (CICD) se conoce también como colitis pseudomembranosa, si bien el cuadro no siempre se acompaña de lesiones pseudomembranosas. *C. difficile* es un patógeno común en el medio hospitalario. Su persistencia en este ambiente, se debe a la gran capacidad de las esporas de resistir condiciones adversas. Determinadas situaciones condicionan el desarrollo de CICD en el paciente hospitalizado (Reinke 1995, I):

- la colonización bacteriana por *C. difficile* es mayor entre los pacientes hospitalizados, entre otros motivos por su deteriorado estado de salud.
- la pérdida de los mecanismos homeostáticos responsables de preservar la microflora habitual del intestino, tiene como resultado el sobrecrecimiento de las cepas de *C. difficile*.
- El mecanismo más habitual de ruptura del ecosistema del colon es la administración de antibióticos. Los antibióticos relacionados con la aparición de CICD son mayoritariamente ampicilina y amoxicilina, cefalosporinas y clindamicina. La enfermedad no se puede considerar una superinfección intestinal ya que *C. difficile*, es susceptible *in vitro* a varios de los antibióticos capaces a su vez de precipitar CICD.
- la presencia de determinados factores de riesgo (tabla II.5).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variables y el manejo terapéutico depende de la forma de presentación (Reinke 1995, I). La primera medida consiste en interrumpir el antibiótico relacionado con la aparición de la enfermedad, administrar fluidos y electrolitos de reposición y sustituir el antibiótico por otro no asociado con la aparición de colitis. Si el paciente además desarrolla leucocitosis, calambres abdominales, o ausencia de diarrea se ha de instaurar tratamiento antibiótico frente a *C. difficile*, teniendo en cuenta que ninguno de los antibióticos a administrar es activo frente a las esporas.

El tratamiento de elección frente a la CICD es metronidazol 250 mg/6h, también se pueden administrar 500 mg/8h por vía intravenosa ya que metronidazol alcanza concentraciones terapéuticas en la pared de colon. Alternativamente se puede administrar vancomicina; la dosis estándar es de 125 mg cuatro veces al día por vía oral durante diez días. Dosis de 500 mg cuatro veces al día, no producen mejor respuesta, reservándose esta dosis a pacientes con íleo parali-

tico o pacientes gravemente enfermos. Ambas alternativas producen resultados similares (Reinke 1995, I y II).

Tabla II.5. Factores de riesgo que condicionan la aparición de colitis inducida por *Clostridium difficile*.

Relacionados con el paciente

- edad
- enfermedad subyacente (cáncer, uremia, SIDA, fibrosis quística, diabetes mellitus, malnutrición)

Relacionados con el tratamiento

- agentes antiperistálticos
- antibióticos
- citostáticos
- inmunosupresores,
- analgésicos narcóticos
- radiaciones.

Relacionados con el ambiente y procedimientos

- lavado de manos
 - utilización de guantes
 - sonda nasogástrica
 - hospitalización prolongada
 - estancia en UCI
 - limpieza mecánica del intestino previo a la cirugía.
-

II.1.2. Vancomicina vs Teicoplanina

La teicoplanina es un antibiótico procedente de la fermentación de cepas de *Actinoplanes teicomyceticus* y completa, junto con vancomicina, el grupo actual de los antibióticos glucopeptídicos. Algunos autores sugieren que presenta ventajas respecto a vancomicina tales como actividad superior, menor toxicidad, comodidad en la administración e incluso una relación coste-eficacia más favorable (Charbonneau 1994, Wood 1996). La teicoplanina es activa frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, siendo, su actividad frente a estos microorganismos similar a la de vancomicina (Brodgen 1997). Teicoplanina es ligeramente más activa frente a muchas cepas de *S. aureus* (tanto las meticilin-sensibles como las meticilin resistentes).

tes), *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Enterococcus faecalis*, mientras que la vancomicina es más activa frente a cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativos (Janknegt 1997).

Por otra parte, en cuanto a la resistencia, se han descrito casos de resistencia frente a *Staphylococcus aureus* y también frente a cepas de estafilococos coagulasa negativos, muchas de las cuales mantienen la susceptibilidad frente a vancomicina (Shlaes 1995). Muchos de los casos de resistencia a teicoplanina se han dado en tratamientos que utilizaban dosis de 200mg/día. Por ello, se ha hipotetizado la existencia de una relación entre resistencia dosis de teicoplanina administrada (Jones 1992).

Wood y col. (1996) revisan los ensayos clínicos que comparan ambos antibióticos. Aunque la mayoría de los ensayos presentan tamaño de muestra insuficiente para extraer conclusiones definitivas, ninguno de los estudios encuentra diferencias clínicas o tasas de erradicación bacteriológica significativamente distintas entre ambos. La mayoría de los estudios utilizan dosis de 400 mg de teicoplanina diarios y dosis de 2000 mg de vancomicina. El porcentaje de eficacia clínica para ambos antibióticos es aproximadamente del 77%. Donde si se encuentran diferencias es en la nefrotoxicidad. Concretamente, en el metaanálisis de Wood y col. la incidencia de nefrotoxicidad con vancomicina fue del 10.7% mientras que para teicoplanina fue del 4.8%. Sin embargo, existen discrepancias en cuanto a la dosis de teicoplanina más adecuada ya que la recomendación actual de 200mg/día de teicoplanina, parece ser insuficiente en determinadas situaciones clínicas, tales como la endocarditis. La utilización de dosis superiores aconsejaría revisar la incidencia de efectos adversos.

En cuanto a las reacciones adversas relacionadas con la administración, la incidencia de los signos y síntomas del síndrome del hombre rojo de teicoplanina es netamente inferior a la de vancomicina, sin embargo no se puede descartar por completo su aparición. De hecho, se ha descrito la presencia de síntomas sugerentes de *síndrome del hombre rojo* con teicoplanina en pacientes que previamente presentaron dichos síntomas con vancomicina (Catalán 1995).

Respecto a su farmacocinética, teicoplanina presenta un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas superior a vancomicina (88-97%), hecho que ha cuestionado su capacidad para difundir a los tejidos. Por el contrario, la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos es inferior a la de vancomicina. Su semivida de eliminación es superior a la de vancomicina, se ha estimado en 159 h, lo que permite su administración en una única dosis /día. La eliminación tiene lugar principalmente vía renal, con un 50% de la dosis recuperada en orina, mientras que el resto se elimina vía metabólica o mediante aclaramiento no renal (Brodgen 1994).

Un último aspecto a considerar en la selección del antibiótico glicopeptídico es su relación coste –beneficio. Así, para algunos autores, teicoplanina presenta una relación coste–efectividad más favorable que vancomicina ya que, aunque su coste de adquisición es superior al de vancomicina, no precisa monitorización farmacocinética, presenta la posibilidad de administración en una única dosis /día y también de administración intramuscular ambulatoria (Crane 1992). Sin embargo, los resultados varían dependiendo de las condiciones del estudio (modelos farmaoeconómicos teóricos vs modelos reales), número de concentraciones plasmáticas de vancomicina determinadas, dosis de teicoplanina administrada y asunción sobre la eficacia y nefrotoxicidad de ambos antibióticos (Spencer 1995, Davey 1996, Garcia-Quetglas 1997).

Tabla II.6. Ensayos clínicos comparativos entre vancomicina y teicoplanina (Wood 1996).

Autor, año	Nº ptes	Indicación	Dosis Teicoplanina	τ (h)	Dosis VCM	τ (h)	Eficacia (%) Teicoplanina	Eficacia (%) VCM(*)
Smith y col. 1989	72	Neutropenia febril	200/400 mg	24	1000mg	12	66	71
Kureshi y col. 1991	53	Neutropenia febril	6 mg/kg	24	15mg/kg	12	92	84
Charbonneau y col. 1994	56	Pacientes críticos	6 mg/kg	24	8-12 mg/kg	12	83	83
Neville y col. 1985	54	Infección grave por gram negativos	200/400 mg	24	750mg/12h	12	68	68
Van der uvera 1991	74	Pacientes inmunocomprometidos	100/400mg	24	1000mg	12	74	74
Van Laethem y col. 1988	21	Infección grave por SAMR	400mg	24	1000mg	12	90	90
Cony-Makhoul y col. 1990	59	Neutropenia febril	6 mg/kg	24	30mg/kg	12	60	60
Menichetti y col. 1994	527	Neutropenia febril	6 mg/kg	24	1000mg	12	75	75

(*) la diferencia no es estadísticamente significativa en ningún estudio

II.1.3. Estreptograminas

La aparición de cepas de enterococos resistentes a vancomicina ha fomentado el desarrollo de nuevos compuestos para el tratamiento de las infecciones causadas por dichos microorganismos.

Las estreptograminas son un grupo de péptidos cíclicos producidos por ciertas especies de *Streptomyces*. Cada uno de ellos está formado por una combinación de dos moléculas estructuralmente no relacionadas: una macrolactona poliinsaturada (grupo A), más un hexadepsipéptido (grupo B). Un ejemplo de antibióticos tipo estreptograminas son pristinamicina y virginamicina, activos frente a *S. aureus meticilin resistentes*. Pristinamicina y virginamicina se encuentran disponibles en Francia desde 1972, sin embargo, su utilidad en infecciones graves es muy limitada debido a su escasa solubilidad, que ha limitado el desarrollo de la formulación intravenosa (Griswold 1996).

Quinupristin/dalfopristin, es un antibiótico relacionado estructuralmente con las estreptograminas que consiste en una mezcla 30:70 de dos derivados semisintéticos de pristinamicina: una estreptogramina del grupo B (quinupristina) y una estreptogramina derivada del grupo A (dalfopristina). Ambos fármacos actúan a nivel de la síntesis proteica uniéndose al ribosoma 50S. Además, dalfopristina interfiere directamente con la peptidil transferasa y quinupristina inhibe la elongación de la cadena peptídica (Izco 1997).

Quinupristin/dalfopristin posee un amplio espectro de actividad frente a bacterias gram positivas. Entre los microorganismos sensibles se encuentran *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Chlamydia pneumoniae*. La CMI requerida para inhibir el 90% del crecimiento de *S. aureus coagulasa negativo* es de 1mg/L.

Además, es activo frente a *Enterococcus faecium*, incluyendo cepas resistentes a ampicilina, vancomicina y gentamicina, con CMI₉₀ entre 1 y 4 mg/L, y *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo cepas resistentes a penicilina con CMI₉₀ entre 0.12 y 1 mg/L. Por el contrario, no es activo frente a *E. faecalis* (Pechere 1996)

La actividad de sus componentes por separado es bacteriostática, sin embargo, la asociación de ambos presenta actividad bactericida. Su actividad antibacteriana varía dependiendo de las especies. El fármaco presenta además, efecto postantibiótico frente a Gram positivos que

varía entre 2.4 horas y más de 5 horas cuando la concentración es 4 veces superior a la CMI (Lecqlerq 1998).

La resistencia a pristinamicina, la estreptogramina prototipo para el desarrollo de quiniprustina/dalfopristina, es poco común. La adquisición de resistencia a quiniprustina/dalfopristina requiere la adquisición de resistencia al componente A y al componente B por separado. El mecanismo de resistencia adquirida a las estreptograminas del grupo B es similar al inducido por eritromicina, sin embargo, no parece existir resistencia cruzada entre ambos tipos de microorganismos (Pechere 1996).

Se ha informado de resistencia a estreptograminas, no solo en Francia, donde posiblemente está relacionada con la utilización previa de estreptograminas, sino también en países donde ciertas estreptograminas con resistencia cruzada con quinipristin/dalfopristin se han utilizado como aditivos en la alimentación de animales. A pesar de ello, la resistencia se mantiene baja. A esta situación contribuye además el hecho de que la estreptogramina A y B son dos moléculas no relacionadas estructuralmente, que mantienen el sinergismo a pesar de que se adquiriera resistencia a alguno de los componentes (Lecqlerq 1998).

Respecto a su farmacocinética, la administración de 15 mg/kg durante 1 hora produce C_{max} de 1.3 a 3.3 mg/L de quinipristina y 5.1-8.5 mg/L de dalfopristina. En este ámbito de concentraciones plasmáticas, ambos compuestos presentan farmacocinética lineal. La eliminación es biliar fundamentalmente y su semivida biológica oscila entre 0.6-1 h⁻¹ y 0.3-0.4 h⁻¹ para quinipristina y dalfopristina respectivamente (Izco 1997).

Entre las aplicaciones clínicas cabe citar, las infecciones causadas por *S. aureus* resistentes a meticilina, enterococos resistente a vancomicina, macrólidos y lincosaminas, y estreptococos resistentes a beta lactámicos, si bien gran parte de la información disponible sobre este particular procede de usos compasivos y se requieren ensayos clínicos que evalúen la eficacia clínica sobre mayor número de pacientes.

Finalmente, por lo que se refiere al perfil de efectos adversos, éste parece ser moderado, citándose entre los efectos más comunes la presencia de flebitis, eritema y picor (36% de los pacientes) tras la administración durante 1 hora, con dosis comprendidas en un intervalo tan amplio como 1.4 a 29.4 mg/kg. La intolerancia a la administración obliga a la retirada del tratamiento en el 5% de los pacientes. Otros efectos adversos menos frecuentes son: artralgia, mialgia, aumento de las transaminasas séricas, así como aumento limitado y reversible de la fre-

cuencia cardíaca y de la presión diastólica. También se ha descrito superinfección con *E. faecalis* en 15 de 68 pacientes tratados con quinipristin/dalfopristina (Izco 1997).

II.1.4. Linezolid

Linezolid es nuevo agente antibacteriano sintético derivado de las oxazolidinonas. Su mecanismo de acción consiste principalmente en inhibir la síntesis proteica, aunque también actúa inhibiendo la expresión de determinados factores de virulencia.

Linezolid es activa frente a *S. aureus*, siendo su actividad equivalente a la de vancomicina. *S. epidermidis* y *S. haemolyticus* presentan sensibilidades similares a linezolid y vancomicina, pero la CMI de la primera no se ve afectada por la resistencia a penicilina ni meticilina. También es eficaz frente a *S. pneumoniae*, con la ventaja de que sigue siendo activa frente a cepas de neumococos resistentes a ceftriaxona, eritromicina, clindamicina y tetraciclina. Independientemente del tipo de resistencia frente a vancomicina, linezolid se muestra activa frente a *E. faecalis* y *E. faecium*. Al igual que sucedía con vancomicina, carece de actividad frente a la mayor parte de los gérmenes patógenos gram negativos, pero mantiene actividad semejante a vancomicina frente a los microorganismos anaerobios, en particular *C. difficile* y *C. perfringens*.

Se han comunicado dos casos de resistencia a linezolid en pacientes tratados con el antibiótico. En ambos casos, la administración se prolongó durante periodos de tiempo entre 4 y 6 semanas y los pacientes afectados recibían el antibiótico para el tratamiento de infección por *E. faecium*.

Por lo que hace referencia a su actividad antibacteriana, los criterios límites provisionales propuestos son CMI \leq 4mg/L para la sensibilidad y de \geq 16mg/L para la resistencia (Clemett 2000).

En relación con su farmacocinética, presenta la ventaja frente a vancomicina de su biodisponibilidad por vía oral (aproximadamente del 100%). Las concentraciones plasmática mínimas tras dosis de 375 y 625 mg vía oral administradas con un intervalo posológico de 12 h fueron \geq 4 mg/L (es decir, superiores a la CMI₉₀ para patógenos sensibles). La eliminación tiene lugar vía renal (Cl renal =50mL/min) y extrarrenal (Cl total 120mL/min).

Los ensayos clínicos disponibles hasta la fecha son limitados, y gran parte de la información disponible procede del seguimiento efectuado a los pacientes que recibieron linezolid bajo la

modalidad de "uso compasivo". El perfil terapéutico de linezolid se ha utilizado con éxito en estudios abiertos en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos causadas por *S. aureus*, en neumonías por *S. pneumoniae* y en neumonía adquirida en la comunidad en la población de pacientes pediátricos. En cuanto a su perfil de efectos adversos, en los ensayos clínicos disponibles, los acontecimientos más frecuentes fueron diarrea, náuseas, micosis oral, cambios de color en la lengua, alteraciones del gusto y cefalea (Clemett 2000).

II.1.5. Vías de administración

La absorción vía oral de vancomicina es mínima, sin embargo, se han detectado concentraciones en plasma de vancomicina dentro del ámbito terapéutico en pacientes con colitis pseudomembranosa tras la administración de 250 y 500mg de vancomicina oral (10-20mg/L y 13-34mg/L respectivamente). Así pues, la coexistencia de inflamación intestinal y fallo renal, pueden dar como resultado concentraciones terapéuticas o potencialmente tóxicas cuando se administra por vía oral. Por ello, aunque se considera que la absorción es mínima, se recomienda la monitorización plasmática en pacientes con insuficiencia renal que reciben vancomicina por vía oral para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa (Spitzer 1984).

La administración intramuscular de vancomicina provoca intenso dolor y necrosis tisular en el punto de inyección, por lo que no se recomienda esta vía, siendo la vía intravenosa la vía de elección. Para su administración, se diluye en cloruro sódico 0,9% o glucosa 5% y se administra a velocidad inferior a 5-15 mg/min con el fin de minimizar la aparición de efectos adversos relacionados con su administración, principalmente el síndrome del hombre rojo (Matzke 1986).

Otras vías de administración que se utilizan ocasionalmente son la vía intraperitoneal para el tratamiento de infecciones en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria intermitente o continua. También se ha utilizado las vías intratecal e intraventricular para el tratamiento de las meningitis y la vía intracolónica en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa (Pasic 1993). Desde el punto de vista experimental, se ha ensayado en animales de experimentación la administración vía intravítrea para el tratamiento de la endoftalmitis por *S. aureus* con resultados satisfactorios (Aguilar 1996).

La absorción sistémica por vía intraperitoneal puede llegar a ser hasta del 65% de la dosis administrada (Moellering 1984). La vancomicina se absorbe bien vía intraperitoneal incluso en ausencia de inflamación a este nivel, aunque la absorción aumenta si existe peritonitis. Así, se

detectan concentraciones plasmáticas medias de 9,1 µg /mL tras 5 horas de administración intraperitoneal de 1 g de vancomicina. En la diálisis intraperitoneal continua, la transferencia de solutos es unidireccional, de manera que puede usarse para administrar una dosis de carga seguida de una dosis diaria del antibiótico.

II.1.6. Farmacocinética

La **distribución** de los fármacos a los tejidos está generalmente influenciada por tres factores: la unión a las proteínas plasmáticas y tisulares, las propiedades físico-químicas de la molécula (tamaño, configuración espacial, peso molecular y polaridad), y por el flujo sanguíneo al tejido. Únicamente los dos primeros factores dependen del fármaco en sí mismo. La baja unión de la vancomicina a las proteínas plasmáticas sugiere que estaría disponible para una amplia distribución a los tejidos; sin embargo, el volumen de distribución medido es relativamente pequeño. El gran tamaño de la molécula y la polaridad de la vancomicina pueden ser factores que limiten la distribución fuera del plasma circulante. A pesar de ello, vancomicina alcanza concentraciones terapéuticas en la mayoría de los tejidos con excepción del líquido cefalorraquídeo y el ojo, por lo que en estos casos se ha propuesto su administración local (Matzke 1984).

La distribución de vancomicina tras la administración intravenosa se ajusta a un **proceso farmacocinético multicompartmental** debido a la penetración del antibiótico en diferentes fluidos y tejidos corporales (Chow 1994). Así, la disposición de vancomicina ha sido descrita, en pacientes con función renal normal, como un proceso mono, bi e incluso tricompartmental (Moellering 1984, Pou 1996, Blouin 1982, Cluter 1984). En pacientes con función renal comprometida, ha sido descrito mayoritariamente como un proceso multicompartmental. Sin embargo, con fines prácticos, en ocasiones el modelo farmacocinético se simplifica a un modelo monocompartmental de manera que se estima la fase de eliminación pero no la de distribución.

La **semivida de distribución** es corta, aproximadamente 8 min, seguida de una fase intermedia con una duración que oscila entre 15 min y 1,5 h. En adultos con enfermedad renal grave, estas fases se encuentran prolongadas 0,4 y 3,6 h respectivamente (Evans 1986).

La **semivida de eliminación** es aproximadamente de 6 h, sin embargo, existe una amplia variabilidad interpaciente en este parámetro. Así, se estima que en adultos con función renal estable oscila entre 3 y 9h (Tan 1990).

El volumen de distribución total es variable, aproximándose a 0,9 L/kg, lo que indica que existe moderada concentración o distribución a distintos tejidos corporales. Generalmente, el volumen del compartimento central es el 10% del volumen de distribución y se aproxima al volumen sanguíneo circulante. Así, Matzke y col. (1986), encuentran que el volumen del compartimento central en adultos oscila entre 0,1-0,15 L/kg, con Vss en adultos y pacientes pediátricos entre 0,39-0,912 y 0,45-0,97 L/kg respectivamente, valor que excede ligeramente el agua corporal total (Matzke 1986).

El volumen de distribución aparente de vancomicina, utilizando un modelo bicompartimental es de $0,58 \pm 0,22$ L/kg. El volumen de distribución medio está ligeramente aumentado en pacientes obesos, insuficientes renales y en ancianos (Rodvold 1986).

La administración de dosis de 15 mg/kg proporciona, en pacientes con función renal normal, concentraciones de vancomicina en fluido ascítico y sinovial en pericardio, pulmón, linfa, heces, tejido óseo y válvulas cardíacas que superan la CMI para los *Staphylococcus* sensibles a vancomicina durante 6-9h ($C_p > 2,5$ mg/L). Dichas concentraciones son aún mayores tras dosis repetidas, por lo que no se requiere la instilación directa en articulaciones, espacio pleural o pericardio. En la tabla II.7 se muestra el porcentaje relativo de penetración de vancomicina en distintos fluidos corporales y tejidos humanos frente a la concentración plasmática (Moellering 1984). Los niveles que se alcanzan en bilis y humor acuoso son bajos y no se puede garantizar que se alcancen concentraciones terapéuticas en estas localizaciones.

En tejidos de animales de experimentación, se alcanzan altas concentraciones plasmáticas de vancomicina en riñón, hígado, bazo, siendo éstas superiores en animales con insuficiencia renal. En humanos, se confirma la presencia de concentraciones en aorta, corazón, riñón, hígado y pulmón superiores a la CMI del microorganismo infectante (Matzke 1986).

La información relativa al grado de unión de vancomicina a proteínas plasmática (UPP) es discordante. Las diferencias encontradas pueden atribuirse a diferencias metodológicas en la determinación del porcentaje de la concentración plasmática total que permanece unido a proteínas plasmáticas (ultracentrifugación vs equilibrio de diálisis). Así, algunos autores encuentran porcentajes de UPP del 10 al 30%, mientras que para otros autores se situarían en porcentajes entre 44-82%. Este amplio ámbito lo recoge Albertch y col. (1991) que describe porcentajes de unión a proteínas plasmáticas que oscilan entre el 10% y el 80%. Otras observaciones sugieren que hasta un 30-35% de la vancomicina circulante está unida a las proteínas plasmáticas. En pacientes con insuficiencia renal terminal dicha fracción está disminuida (18,5%) (Evans 1986).

El efecto de la UPP en la actividad bacteriana es contradictorio. Se asume que tan sólo la fracción no unida es biológicamente activa. Además, la UPP también interfiere con la capacidad de penetración en el lugar de infección y puede afectar a la distribución. Sin embargo, a pesar de la baja fracción libre de teicoplanina, (UPP 97,4% \pm 2,6%, frente a 36,9% \pm 2,7% de vancomicina), el estudio de Dykhizen y col (1995) que utiliza como parámetro de medida de la actividad antimicrobiana la Actividad Sérica Bactericida (SBA), parámetro que tiene en cuenta el efecto de la UPP y que por tanto proporciona una medida más precisa de la potencia antimicrobiana *in vivo*, informa de la presencia de SBA iguales o ligeramente superiores de vancomicina frente a teicoplanina.

Tabla II.7. Penetración de vancomicina en distintos fluidos y tejidos corporales (Matzke 1986).

Fluido/Tejido	Dosis (mg)	C en tejido / C en plasma
Fluido ascítico	500 ⁽¹⁾	0.37
Bilis	500 ⁽¹⁾	0.36
Fluido Pericardico	500 ⁽¹⁾	0.37
Fluido pleural	500 ⁽¹⁾	0.4
Fluido Sinovial	500 ⁽¹⁾	0.81
Humor acuoso	500 ⁽¹⁾	0.05
Aorta	2000 ⁽²⁾	6.41
Absceso	2000 ⁽²⁾	0.94
Hígado	2000 ⁽²⁾	3.77
Pulmón	2000 ⁽²⁾	2.45
Corazón	2000 ⁽²⁾	1.32
Riñón		
insuficiencia renal	⁽²⁾ 1000 ⁽²⁾	0.27

⁽¹⁾ dosis única ; ⁽²⁾ dosis múltiple

La **eliminación de vancomicina**, se efectúa fundamentalmente vía renal mediante filtración glomerular de forma inalterada. También se ha descrito aclaramiento no renal, si bien el mecanismo predominante es la filtración glomerular y el aclaramiento no renal ocurre tan solo de forma secundaria. Existen numerosos estudios que relacionan el aclaramiento renal de vancomicina con el aclaramiento de creatinina (Rodvold 1988, Golper 1988, Ryback 1990). La relación *aclaramiento renal/aclaramiento de creatinina* oscilan entre $0,53 \pm 11$ y $0,68 \pm 0,07$, lo que sugiere presencia de UPP, aclaramiento no renal o reabsorción tubular (Matzke 1986).

Golper y col. (1988) estudian a 9 adultos jóvenes sanos con objeto de discernir entre el aclaramiento sistémico y el aclaramiento renal de vancomicina (Cl_r). El Cl_r se correlaciona con el aclaramiento de creatinina ($r = 0,79$) siendo esta relación independiente de la concentración plasmática de vancomicina, del flujo urinario y fracción de filtración, es decir, representa un porcentaje fijo de la tasa de filtración glomerular. Los autores concluyen que la eliminación renal se debe fundamentalmente a la filtración glomerular. Ahora bien, estos autores encuentran una fracción de unión a proteínas plasmática (UPP) del 50%; en este caso no se puede asumir que el único mecanismo de eliminación renal sea la filtración; ya que únicamente la fracción libre experimenta filtración. Para explicar el elevado porcentaje de eliminación renal (~70%) resulta necesario asumir, la existencia de secreción tubular. Por otra parte, los autores sugieren que en pacientes con función renal gravemente comprometida, el aclaramiento no renal está también comprometido debido a la condición urémica, siendo su valor concentración dependiente.

La vancomicina presenta aclaramiento no renal, si bien esta vía de eliminación no parece jugar un papel importante en la eliminación de vancomicina en pacientes con función renal normal. En los pacientes con fallo renal agudo no oligúrico, se preserva la eliminación de vancomicina mediante la potenciación de la eliminación no renal. A medida que el fallo renal progresa, el valor del aclaramiento no renal (Cl_{nr}) disminuye hasta situarse en los valores de Cl_{nr} de pacientes con insuficiencia renal crónica (Evans 1986, Moellering 1984).

El **metabolismo hepático** parece desempeñar un papel menor en la eliminación de vancomicina. Los estudios sobre la influencia de la disfunción hepática sobre el aclaramiento de vancomicina son discordantes. Rotschafter y col. (1982), en 28 pacientes encuentran que tan solo el 50% de la eliminación de vancomicina se explica en función del aclaramiento de creatinina, sugiriendo algún tipo de eliminación no renal. Así pues, parece existir algún grado de eliminación no renal. Brown y col. (1983) estudian la influencia de la disfunción hepática en 15 pacientes oncológicos. Los pacientes con función hepática normal presentan semividas biológicas de 2,6 h, frente a 37h los 9 pacientes con función hepática alterada, si bien en el estudio no se

descarta que estos pacientes, además, presentasen función renal alterada. Los autores encuentran una reducción del aclaramiento del 70% y del volumen de distribución del 30% en el grupo de pacientes con insuficiencia hepática, por lo que aunque no se considera necesario ajustar las dosis inicialmente, si se recomienda monitorización de las concentraciones plasmáticas en esta población. El alcance de esta información está limitada por el escaso tamaño muestral.

Marti y col. (1996) evalúan la influencia de los parámetros bioquímicos indicativos del grado de funcionalidad hepática (bilirrubina, gamma-glutaril transferasa, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, láctico deshidrogenasa y albúmina) sobre los parámetros farmacocinéticos de vancomicina, encontrando tan solo un ligero aumento del V_{ss} explicable por la presencia de terceros espacios y aumento de la semivida biológica como consecuencia del aumento del V_{ss} . Como conclusión, los autores determinan que no se requieren ajustes en los modelos bayesianos en la monitorización de pacientes con disfunción hepática. Aldaz y col. (2000) tampoco encuentran modificaciones en los parámetros farmacocinéticos de vancomicina en pacientes con insuficiencia hepática.

Entre las dificultades que se encuentran en la determinación del papel que desempeña la implicación de la disfunción hepática en la eliminación de vancomicina se encuentra: (a) el hecho de que muchos pacientes con función hepática comprometida presentan además, disfunción renal, lo que dificulta la separación de ambos efectos; (b) la ausencia de un parámetro específico para determinar el grado de disfunción hepática.

II.1.6.1. Modelado farmacocinético

Aunque las concentraciones plasmáticas de vancomicina se ajustan con preferencia a un modelo multicompartmental, y más concretamente a un modelo bicompartmental (Yashura I 1998, Yashura II 1998). Sin embargo, los pares de valores concentración plasmática –tiempo se han ajustado también en base a un modelo monocompartmental.

El argumento para ajustar los pares de valores concentración plasmática-tiempo según un modelo monocompartmental se fundamenta en base a dos razonamientos:

1. en determinados grupos poblacionales (pacientes con insuficiencia renal) las curvas de distribución no se aprecia (Moellering 1981), y
2. con objeto de simplificar el número de muestras. El número de muestras necesarias para caracterizar la fase distributiva de vancomicina es clínicamente prohibitivo, por lo que se se-

lecciona con frecuencia el modelo monocompartimental y se obvia el muestreo durante la fase distributiva (Matzke 1984).

Así pues, la corta duración de la fase de distribución alfa frente a la larga duración de la fase de eliminación beta justifica la utilización en determinadas ocasiones del modelo monocompartimental. Sin embargo, concentraciones extraídas antes de la fase de eliminación pueden conducir a una infraestimación del V_{ss} y de $t_{1/2\beta}$. Por ello, la utilización inapropiada de un modelo monocompartimental, puede conducir a imprecisiones en la estimación de los parámetros farmacocinéticos. Otros autores abogan por un modelo tricompartmental (Blouin 1982, Culter 1984). Pero la excesiva complejidad de éste y la falta de exactitud en el modelo monocompartimental, decantan la selección hacia el modelo bicompartmental (Akerman 1990).

Moellering y col. (1981) estudian la relación entre concentración plasmática—tiempo en dos grupos de pacientes: con insuficiencia renal y en adultos sanos. Los pares de valores se ajustan mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados, encontrándose que la evolución de las concentraciones plasmáticas se explica como la suma de una exponencial y de dos exponenciales para los dos grupos de pacientes evaluados, respectivamente. Por otra parte, encuentran una relación lineal entre Cl_{vcM} y Cl_{cr} , relación que permite la determinación de la dosis en mg/kg/24h de vancomicina en pacientes con varios grados de función renal.

Roschaffer y col. (1982) con 28 pacientes, 21 de los cuales pertenecen a una población de pacientes con distinto grado de quemaduras, selecciona el modelo bicompartmental frente al monocompartimental atendiendo a la media de los residuales obtenidos tras el ajuste de los pares de valores de concentración plasmática—tiempo a un modelo mono y bicompartmental ($-2,21 \pm 3,42$ y $0,32 \pm 0,41$ $\mu\text{g/mL}$ respectivamente).

II.1.6.2. Modelado compartimental

El modelo bicompartmental consiste en un compartimento central (A1), que comprende el espacio intravascular y los órganos altamente perfundidos y un compartimento periférico (A2), constituido por tejidos pobremente perfundidos (Figura II.3).

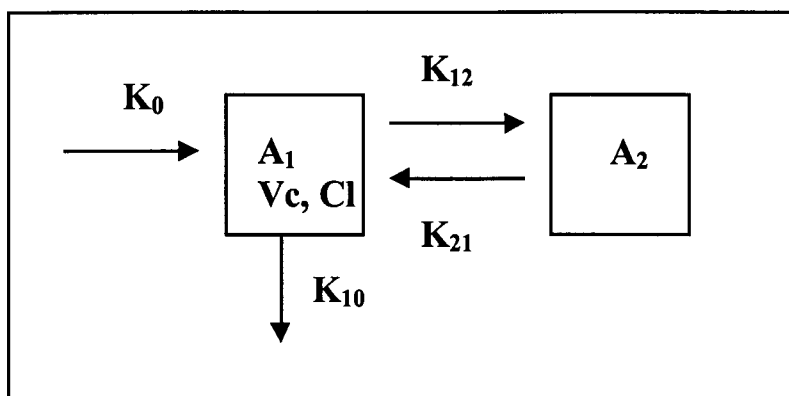


Figura II.3. Esquema del modelo bicompartimental

donde K_0 es la tasa de infusión, K_{10} es la constante de eliminación del compartimento central, K_{12} es la constante de disposición del compartimento central hacia el periférico, K_{21} la constante de disposición de periférico a central, Cl el aclaramiento sistémico total, V_c el volumen del compartimento central, V_{dss} el volumen del compartimento periférico.

En un sistema bicompartimental, tras la administración intravenosa, la concentración en el compartimento central disminuye rápidamente (fase de distribución α). Simultáneamente, la concentración en compartimento periférico aumenta progresivamente hasta alcanzar una meseta partir de la cual las concentraciones comienzan a disminuir (Figura II.4).

La evolución de la C_p tras la administración de un fármaco cuya cinética se ajusta a un modelo bicompartimental se describe a través de una ecuación suma de dos términos exponenciales:

[Ecuación II.1]
$$C(t) = Cp_1 e^{-\alpha t} + Cp_2 e^{-\beta t}$$

donde $C(t)$ es la concentración del medicamento a tiempo t , Cp_1 es la concentración asociada a la fase 1 tras finalizar la perfusión ($t=0$), Cp_2 , es la concentración del fármaco asociada a la fase 2 tras finalizar la perfusión ($t=0$), α es la constante de eliminación asociada a la fase 1, β la constante de eliminación asociada a la fase 2 y t el tiempo transcurrido tras completar la perfusión.

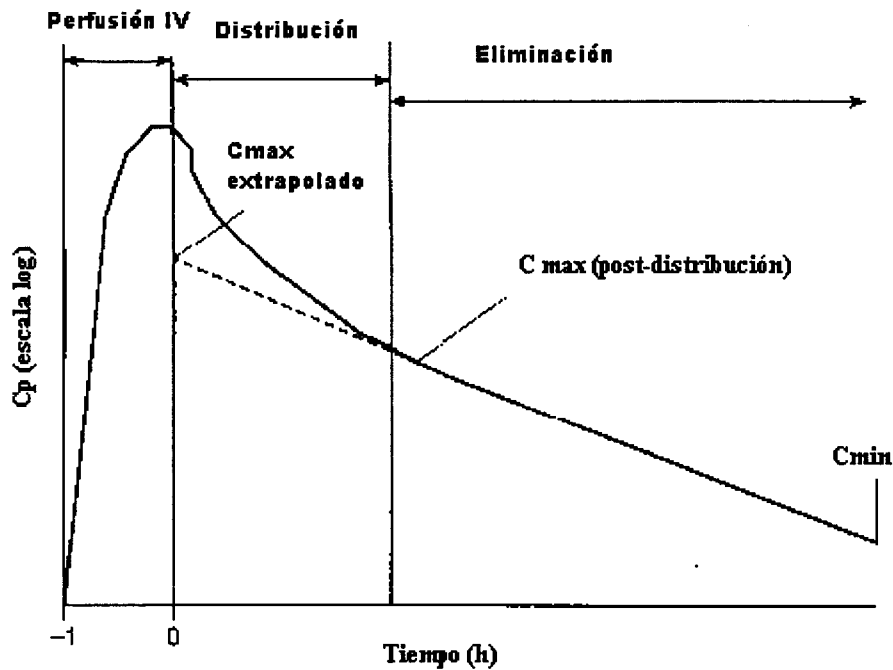


Figura II.4. Evolución del perfil concentración plasmática - tiempo tras la administración de un fármaco bicompartimental.

Las ecuaciones diferenciales del modelo bicompartimental que describen la cantidad de fármaco en compartimento central y periférico son respectivamente:

[Ecuación II.2]
$$\frac{dA_1(t)}{dt} = K_0 - K_{10}A_1(t) - K_{12}A_1(t) + K_{21}A_2(t)$$

[Ecuación II.3.]
$$\frac{dA_2(t)}{dt} = K_{12}A_1(t) - K_{21}A_2(t)$$

A_1 , es la cantidad de fármaco en compartimento central a tiempo t y A_2 , la cantidad de fármaco en periférico a tiempo t . K_{12} es la constante de transferencia del compartimento 1 al 2, K_{21} es la constante de transferencia del compartimento 2 hacia el 1. De la resolución de estas dos ecuaciones y asumiendo que:

[Ecuación II.4.]
$$K_{10} = \frac{CL}{V_c}$$

donde V_c es el volumen de distribución del compartimento central; CL el aclaramiento del fármaco y k_{10} la constante de eliminación del compartimento central, se tiene que:

[Ecuación II.5.]
$$\alpha \cdot \beta = K_{21} \cdot K_{10}$$

[Ecuación II.6.]
$$\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_{10}$$

[Ecuación II.7.]
$$V_{dss} = V_c + V_{pss} = \frac{k_{12} + k_{21}}{k_{21}} \times V_c$$

II.1.6.3. Farmacocinética poblacional

La tabla II.8. resume los valores de los parámetros farmacocinéticos referidos por distintos autores, correspondientes a diferentes poblaciones y situaciones clínicas utilizando el modelo bicompartimental.

II.1.6.3.1 Pacientes geriátricos

Los ancianos presentan, en general, V_{dss} y $t_{1/2\beta}$ de vancomicina aumentados, mientras que el aclaramiento está disminuido. En este grupo poblacional, los cambios en el aclaramiento de vancomicina no se relacionan con el aclaramiento de creatinina. Así, a pesar de presentar valores de creatinina sérica normales, los cambios en la función renal propios de la población geriátrica, dificultan la determinación de la dosis óptima. El hecho de que la semivida biológica terminal en pacientes geriátricos está aumentada, determina que esta población requiera intervalos posológicos más prolongados que la población no geriátrica (Matzke 1986).

Fraser y col. (1993), en una población con una media de edad de 75 años y Cr sérica de 1.0 mg/dL, encuentran una $t_{1/2\beta}$ de 16,4h frente a 10 h en adultos. Por otra parte, el ratio Cl_{cr}/Cl_{vcm} en pacientes ancianos es de 1,17, superior a la relación que presentan pacientes no geriátricos lo que sugiere potenciación de los mecanismos de eliminación no renal (Duharme 1994).

Culter y col. (1984) seleccionan seis sujetos adultos jóvenes (con una media de edad de 23 años) y seis ancianos (68 años media de edad) y administran una dosis de 6 mg/kg de vancomicina. Los pares de valores concentración plasmática—tiempo se ajustan a un modelo bicompartimental. Tras analizar los parámetros farmacocinéticos encuentran que el V_c , es aproximadamente el mismo en ambos grupos de pacientes, residiendo las diferencias más importantes en el V_d aparente (0,64 L/kg en pacientes jóvenes frente a 0,93 L/kg en ancianos). Los autores justifican la diferencia encontrada en los cambios en la circulación periférica excluyendo como causa la UPP, ya que ésta es similar entre ambos grupos.

Respecto a la semivida biológica ($t_{1/2\beta}$), Vance-Bryan y col. (1994) encuentran en una población de 108 pacientes ancianos y 122 pacientes jóvenes (dosis administrada 18 mg/kg frente a 25 mg/kg respectivamente), $t_{1/2\beta}$ de 17,8 h en pacientes ancianos frente a 7,9h en pacientes jóvenes, aclaramientos totales de 50 mL/min frente a 90 mL/min y V_d de 0,98 frente a 0,83 L/kg.

Por otra parte y por lo que respecta al aclaramiento de vancomicina, los autores no encuentran correlaciones significativas entre el aclaramiento renal de vancomicina, el aclaramiento sistémico de vancomicina y el aclaramiento de creatinina, mientras que si encuentran una fuerte correlación entre la edad y el aclaramiento renal de vancomicina ($r=0,74$).

II.1.6.3.2. Pacientes obesos

El peso corporal total y el porcentaje de sobrepeso son factores que condicionan el volumen de distribución aparente de vancomicina.

Blouin y col. (1982) estudian una población de seis pacientes obesos, definiendo la obesidad como un porcentaje superior al 90% del peso corporal total. Los pacientes evaluados presentaron un peso corporal total entre 111 y 226 kg, todos ellos fueron intervenidos de *bypass* gástrico. Las concentraciones plasmáticas de vancomicina se ajustan mediante un modelo tricompartmental y los resultados se comparan con los obtenidos en una población de cuatro pacientes no obesos, no postquirúrgicos. Los autores encuentran un incremento de la constante de eliminación β en los sujetos obesos ($0,22 \pm 0,04 \text{ h}^{-1}$) frente a los no obesos ($0,146 \pm 0,012 \text{ h}^{-1}$). En cuanto al aclaramiento, el grupo de pacientes obesos presentan aclaramientos de $1,12 \pm 0,16 \text{ ml/min/kg}$ de peso corporal total ó $2,897 \pm 0,611 \text{ ml/min/kg}$ de peso corporal ideal vs $1,085 \pm 0,071 \text{ ml/min/kg}$ de peso corporal total en el grupo de pacientes no obesos. De la misma manera, encuentran un V_{ss} de $0,26 \pm 0,03 \text{ L/kg}$ de peso corporal total ($0,68 \pm 0,07 \text{ L/kg}$ de peso corporal ideal) frente a $0,39 \pm \text{L/kg}$ en sujetos normales, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Los autores concluyen que se necesitan dosis mayores en sujetos obesos comparado con sujetos normales para alcanzar la misma concentración en estado estacionario. Sin embargo, no se aprecian diferencias en el V_c entre ambos grupos, por lo que la dosis diaria se tendría que fraccionar en mayor número de intervalos posológicos, con el fin de evitar picos elevados, o bien prolongar el tiempo de perfusión (la menor $t_{1/2}$ en obesos permite administrar dosis más frecuentes sin riesgo de acumulación). Así pues, los autores concluyen que debería dosificarse en función del peso corporal total.

Tabla II.8. Parámetros farmacocinéticos de vancomicina. Modelo bicompartimental

Autor	Nº ptes	Población	Método de estimación	Vc (L/kg)	Vd (L/kg)	Ke1 (h ⁻¹)
Rotschafter 1982	28	Infección S. aureus (21 ptes con quemaduras graves)	RNL	8.73 L (4.23)	39.31L (24.91)	
Brown 1983	9	Oncológicos	Método no compartimental (AUC)	8 L (4)	22.0 L (12.0)	0.5 (0.6)
	6	Oncológicos con Disf. Hepática		10 L (7)	32 L (16)	1.2 (0.6)
Garaud 1984	5	Clcr>1 ml/min/kg	ND		38 L (13.5)	
	5	Clcr<1 ml/min/kg			24.1 L (4.11)	
Rodvold, 1988	10	Clcr>70 ml/min/1.73m ²	RNL	0.21 (0.11)	0.50 (0.20)	
	14	Clcr=40-70 l/min/1.73m ²		0.21 (0.14)	0.59 (0.27)	
	13	Clcr=10-39 l/min/1.73m ²		0.24 (0.17)	0.64 (0.18)	
Sánchez Alca-raz, 1988	12	Pacientes críticos	Regresión lineal	0.34 0.27	1.12 (0.47)	
Hurst 1990	11	Válvula protésica	RNL	0.14 (0.06)	0.54 (0.54)	0.47 (0.18)
Tan 1990	6	Clcr<5 ml/min	RNL	0.45 0.09	1.0 0.12	
Vance-Bryan 1993	14	Obesos PCT > 60% PCM	Bayesiano	127.9 L (57.8)		
Ito 1993	31	Infección Gram +	RNL		0.73 (0.19)	nd
	31		Bayesiano		0.72 (0.14)	nd
Yashura 1998	190	Infección por SAMR Clcr >85 ml/min Infección por SAMR Clcr ≤ 85 ml/min	NONMEM		60.7 [53,9-67.5]	

RNL: regresión no lineal; ND: no disponible

Tabla II.8. Parámetros farmacocinéticos de vancomicina. Modelo bicompartimental

Autor	Cl _s	Cl _i mL/min/kg	Cl _t mL/min/kg	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ (h ⁻¹)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)
Rotschaffer 1982			72.97 (34.56) ml/min			0.52 (0.30)	7.04 (5.9)
Brown 1983			48 ml/min (48) 162 ml/min (62)		2.5 (2.2) 2.8 (2.0)	1.3 (0.6) 1.7 (0.7)	37.0 (74.3) 2.6 (1.3)
Garaud 1984			52.2 ml/min (16.09) 25.8 ml/min (19.7)				7.8 (2.5) 18.5 (8.9)
Rodvold, 1988			98.4 ml/min/m ² (24.3) 52.6 ml/min/m ² (17.7) 31.3 ml/min/m ² (14.9)			0.40 (0.2) 0.49 (0.32) 0.51 (0.21)	5.2 (2.6) 10.5 (3.6) 19.9 (10.2)
Sánchez Alca- raz, 1988						0.63 (0.27)	14.8 (6.7)
Hurst 1990	0.93 (0.11)	0.004	62.1 ml/min/m ² (19.1)	1.50 (0.9)	0.53 (0.2)		7.4 (3.2)
Tan 1990			5.9 ml/min/h (0.69)			1.13 (0.25)	121.3 (8.2)
Vance-Bryan 1993			0.61 (0.38)				22.8 (21.5)
Ito 1993			0.92 (0.33) 0.88 (0.32)				10.89 (6.84) 10.92 (5.98)
Yashura 1998			58.5ml/min	0.525 [0.45- 0.59]	0.21 [0.17- 0.25]		
	0.79						

Vance-Bryan y col. (1992) evalúan la influencia de la obesidad sobre los parámetros farmacocinéticos de 135 pacientes definidos como tales y clasificados en diversos grupos según el porcentaje de sobrepeso sobre el peso corporal magro (PCM). En el análisis de regresión encuentran que, en los grupos de pacientes que presentan un peso corporal actual que excede en un 30% o más del PCM, existe una débil correlación entre V_d , el PCM y el porcentaje de peso por encima del PCM, de manera que tanto el porcentaje sobre el PCM como éste son factores independientes que predicen el V_d . Estos autores, encuentran que la edad, el aclaramiento de creatinina inicial y el peso corporal actual tienen capacidad predictiva sobre el aclaramiento. Sin embargo, para el parámetro $t_{1/2\beta}$, resultaron ser predictores el porcentaje sobre el peso corporal total, edad, sexo y el aclaramiento de creatinina inicial.

De los tres parámetros farmacocinéticos analizados, los tres incluyen el peso como predictor, si bien la repercusión del peso es mayor sobre el V_d . Asimismo, el peso corporal actual parece ser superior al peso corporal magro en la predicción de la dosis de vancomicina.

II.1.6.3.3. Pacientes con insuficiencia hepática

Brown y col. (1983), comparan una muestra de pacientes oncológicos con distintos grados de disfunción hepática (definida por los valores de tiempo de protrombina (TP), albúmina, bilirrubina, GOT, láctico deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina (FA)) frente a 6 pacientes con función hepática normal. Los datos fueron ajustados según un modelo biexponencial. La concentración plasmática determinada seis horas tras finalizar la perfusión, $t_{1/2\beta}$, AUC y Cl_{total} , fueron diferentes en ambos grupos, si bien el grado de disfunción hepática no parece estar relacionado con el nivel de variación de la $t_{1/2\beta}$ u otros parámetros farmacocinéticos.

Los resultados encontrados podrían explicarse en base a la enfermedad neoplásica, cambios en la UPP, administración de quimioterapia, distribución a los tejidos, aclaramiento hepático, excreción renal etc. La hipoalbuminemia se descarta como el factor responsable de los cambios encontrados entre ambos grupos, ya que ambos presentaron valores de albúmina similares. No se descarta, en este estudio, que los cambios en la farmacocinética apreciados en ambos grupos se deban a cambios en la excreción renal de vancomicina ya que no se determinan los niveles urinarios del antibiótico. En cualquier caso, se sugiere que dadas las diferencias encontradas, se monitoricen las concentraciones plasmáticas en pacientes en tratamiento con vancomicina que presenten disfunción hepática.

Otros autores, Marti y col (1996) y Aldaz y col (2000), sin embargo, no encuentran, diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con disfunción hepática y pacientes con función hepática inalterada.

II.1.6.3.4. Pacientes con insuficiencia renal

La vancomicina se elimina principalmente vía renal, por lo que cabe esperar que la disminución del aclaramiento de creatinina conlleve a la acumulación del fármaco.

Rotschafter y col. (1982) estudian una población de 28 pacientes, 21 con quemaduras de diversos grado, 23 con función renal normal y 5 pacientes con función renal anómala ($Cr > 1,5$ mg/dl). Los autores analizan la relación de las variables PCT, PCM, estatura, porcentaje de área quemada, Cr_s estimada y calculada, con los parámetros farmacocinéticos Cl_{vcm} , constantes de disposición A y B, coeficientes α y β , $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, V_c , V_d . Las relación entre las covariables y los parámetros farmacocinéticos se estudia mediante regresión múltiple. Los autores encuentran escasa correlación entre el Cl_{cr} y Cl_{vcm} mientras que, la disminución del Cl_{vcm} se correlaciona con un aumento del V_d . De la misma manera, el aumento de la edad de los pacientes produce una reducción del Cl_{vcm} .

Matzke (1984) divide una población de 56 pacientes en 3 grupos según su Cl_{cr} , (> 60 mL/min, 10-60 mL/min y < 10 mL/min). El logaritmo de la concentración plasmática de vancomicina post-infusión fue analizado mediante regresión lineal por mínimos cuadrados, obteniendo los parámetros farmacocinéticos $t_{1/2\beta}$, V , K_{el} y Cl_s , para los distintos grupos. Así, la $t_{1/2\beta}$, aumenta desde 9,1h a 32,3h a 147,7h del primer al tercer grupo respectivamente, encontrándose correlación entre K_{el} y el Cl de vancomicina con el aclaramiento de creatinina en los tres grupos. El V_d fue independiente del aclaramiento de creatinina en los tres grupos.

A diferencia de estos resultados, Rostchafter (1982) apenas encuentra correlación entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de vancomicina ($r=0,45$).

Por otra parte, Rodvold y col. (1988), estudian a 37 pacientes con edades comprendidas entre 26 y 87 años de edad. Los datos se ajustan mediante un modelo bi y tricompartmental mediante regresión no lineal iterativa por mínimos cuadrados. Para elegir el modelo se evaluaron los residuales tras el ajuste mediante ambos métodos, ponderando por el inverso de la concen-

tración plasmática al cuadrado. Los pacientes fueron asignados a tres grupos distintos según su aclaramiento de creatinina (> 70 , $40-70$ y entre $10-39$ mL/min/1,73 m²). El declive en la función renal del primer al tercer grupo se manifiesta con una reducción del aclaramiento de vancomicina (98,4, 52,6, y 31,3 mL/min), no apreciándose diferencias en el V_c , ni en el V_{ss} . El porcentaje de UPP fue de $30,3 \pm 7,4$ %. El análisis de regresión múltiple reveló que el único factor relacionado con el aclaramiento de vancomicina fue el aclaramiento de creatinina, tanto para la fracción libre como para la fracción unida a proteínas plasmáticas. Asimismo, el Cl_r de vancomicina supone entre el 85% del aclaramiento, indicando que la excreción es la principal vía de eliminación. La pendiente de la regresión lineal del Cl_r de vancomicina libre frente a Cl_{cr} , es estadísticamente significativa diferente de 1 (1,39), lo que apunta la presencia de secreción tubular. Por otra parte, la intersección con el eje de ordenadas es distinta de cero, lo que sugiere la presencia de excreción no renal, si bien descartan correlación con los parámetros indicativos de la funcionalidad hepática y se propone que la dosis a administrar sea función del Cl_{cr} .

Los autores concluyen que, aunque existe una amplia correlación entre el aclaramiento de vancomicina y el aclaramiento de creatinina, éste explica tan sólo el 59 % de la varianza de este parámetro, por lo que sigue siendo recomendable medir las concentraciones plasmáticas e individualizar la dosis.

Yasuhara y col. (1998) en un estudio multicéntrico que comprendía 19 instituciones, evalúan las concentraciones plasmáticas procedentes de la monitorización rutinaria correspondientes a 190 pacientes. Los pares de valores concentración plasmática —tiempo se ajustan a un modelo bicompartimental mediante el modelo no lineal de efectos mixtos, y los autores encuentran una relación lineal entre el aclaramiento de vancomicina y el de creatinina determinado a través de la ecuación de Cockcroft - Gault para valores de $Cl_{cr} \leq 85$ mL/min; mientras que por encima de 85 mL/min, el Cl_{vcm} se relaciona no linealmente con el peso corporal total de los pacientes. Por otra parte, la introducción de un segundo término que incluye el aclaramiento no renal (Cl_{nr}), no mejora el modelo de predicción; es decir, no se detecta Cl_{nr} , a pesar de que la eliminación no renal en pacientes con compromiso de la función renal no puede ser ignorada.

II.1.6.3.5. Pacientes expuestos a técnicas de depuración extrarrenal

La vancomicina es un antibiótico ampliamente utilizado en pacientes con insuficiencia renal expuestos a técnicas de depuración extrarrenal, debido al elevado porcentaje de infecciones por *S. aureus* como consecuencia de la frecuente cateterización a que son sometidos.

Tradicionalmente, el aclaramiento de vancomicina por los dializadores de cuprofano o acetato de celulosa se ha considerado despreciable, de manera que dosis de 15mg/kg cada 7 a 10 días, producían concentraciones séricas adecuadas en pacientes anéfricos expuestos o no a hemodiálisis o diálisis peritoneal (Moellering 1981, Tan 1990). Sin embargo, la introducción de los dializadores sintéticos de alto flujo con membranas de poliamida, poliacrilonitrilo, o polisulfona, permiten el aclaramiento de moléculas de alto peso molecular, de manera que las dosis habitualmente recomendadas resultan insuficientes. Así, estos dializadores producen una disminución en las concentraciones plasmáticas de vancomicina del 25-50% de la dosis administrada (Touchette 1995).

En cuanto a la hemoperfusión, vancomicina se adhiere al carbón y a las resinas, por lo que se requieren dosis suplementarias de vancomicina. El aclaramiento de vancomicina durante una sesión de 4 h de hemoperfusión puede situarse en 23 mL/min. La hemofiltración también afecta significativamente a la disposición de vancomicina reduciendo la semivida biológica e incrementando el aclaramiento. La cantidad de vancomicina eliminada puede ascender al 32% de la dosis administrada, por lo que se requiere administrar una dosis extra (Rodvold 1998).

En cualquier caso, la variación del aclaramiento del fármaco depende además de factores propios de la membrana del dializador: superficie de la misma, velocidad de flujo de la solución de diálisis y del plasma y de la duración de la diálisis entre otros, por lo que se recomienda la determinación de concentraciones plasmáticas en cada caso particular. Sin embargo, dosificar en función de la concentración plasmática determinada inmediatamente tras la hemodiálisis puede resultar en acumulación del antibiótico debido a la redistribución desde tejido periférico hacia plasma debido al fenómeno de rebote (Meyer 1996, Schaedeli 1998).

En resumen, la eliminación de vancomicina intradialítica y las fases de rebote postdialíticas sugieren una distribución multicompartmental de vancomicina en el organismo y que la fase de eliminación intradialítica está limitada por el proceso de distribución intradialítico. Asimismo, el V_{dss} se encuentra aumentado en los pacientes expuestos a técnicas de depuración extrarrenal en relación con pacientes con función renal normal (Shaedeli 1998).

II.1.6.3.6. Pacientes quemados

En relación con la modificación de los parámetros farmacocinéticos en pacientes quemados, Rotschafter y col. (1982) en una población heterogénea en la que 21 pacientes presentaron algún grado de quemaduras (no especificadas), no encuentran diferencias en los parámetros far-

macocinéticos entre la variable quemados y no quemados o porcentaje de superficie quemada y éstas.

Garrelts y col. (1988) comparan la farmacocinética de 9 pacientes con un porcentaje medio de la superficie corporal quemada del 24% frente a 8 pacientes control médico-quirúrgicos, presentando ambos grupos aclaramientos de creatinina similares (131 vs 117 mL/min respectivamente). Los autores encuentran que las dosis expresadas en mg/kg/día son superiores en el grupo de pacientes quemados, 46,6 mg/kg/día, frente al grupo de pacientes médico-quirúrgicos que presentan requerimientos estándar cifrados en 26,1 mg/kg/día para situar las concentraciones plasmáticas en valores semejantes. Sin embargo, a diferencia de estudios anteriores, el mayor requerimiento no se justifica en base al mayor Cl_{cr} , ya que ambos grupos presentan valores similares. Se ha propuesto que el mecanismo por el que en los pacientes quemados se produce un aumento del aclaramiento de vancomicina es, además del aumento del aclaramiento de creatinina, la reducción a la unión a proteínas plasmáticas o la pérdida del antibiótico a través de la herida.

En cualquier caso, los requerimientos exceden las recomendaciones del fabricante situándose en un valor superior a 3000 mg/día, por ello, debido a los inusualmente elevados requerimientos en las dosis de pacientes quemados se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas.

Ryback y col. (1990) en una serie de 10 pacientes quemados encuentran un aclaramiento de vancomicina incrementado. Las explicaciones que plantean son: un aumento del CI no renal, el incremento en la filtración glomerular o cambios en la fracción UPP. En el grupo estudiado, no se aprecia, un incremento en la recuperación urinaria de vancomicina comparada con los pacientes no quemados, lo que descarta el aumento de la eliminación renal como causa. El hecho de que no se aprecien cambios en la fracción unida a proteínas plasmáticas, descarta también este mecanismo. Estos investigadores, encuentran, además, que la relación entre el Cl_r y el CI mediante filtración de la fracción libre es superior a 1; lo que sugiere la existencia de secreción tubular que contribuye a la eliminación de vancomicina. Este dato parece apuntar que el aumento del Cl_{VCM} en este grupo poblacional se debería a un aumento del aclaramiento mediante filtración, secreción o ambos mecanismos.

II.1.6.3.7. Pacientes oncológicos

Los pacientes con enfermedades neoplásicas hematológicas presentan aclaramientos y volúmenes de distribución aparentes de vancomicina superiores a los de la población general. Fernandez de Gatta y col. (1996), encuentran Vd y Cl de vancomicina mayores en una población de pacientes con neoplasia hematológica respecto a los pacientes de una población general, sugiriendo que la enfermedad hematológica afecta a la distribución y eliminación. Así, la dosis diaria requerida de vancomicina para obtener concentraciones en estado estacionario de 15 mg/mL en una población de pacientes hematológicos estimada a partir de los parámetros farmacocinéticos, fue de 38 mg/kg/día; si bien, la amplia variabilidad interpaciente justifica la individualización posológica en base a parámetros individuales.

II.1.6.3.8. Pacientes críticos

Los estudios que evalúan la farmacocinética de vancomicina en pacientes críticos son limitados. En general, se limitan a series de pocos pacientes.

Entre los primeros trabajos que analizan la disposición de vancomicina en pacientes críticos se cita el de Garaud y col. (1984), que determinan los parámetros poblacionales de vancomicina utilizando un modelo bicompartimental abierto tras la administración de una dosis única de 10mg/kg de vancomicina. El análisis se realiza en dos grupos de cinco pacientes, que difieren en cuanto al aclaramiento de creatinina (media de 82mL/min y 29 mL/min). Se extraen un total de 12 muestras por paciente. El aclaramiento de vancomicina estimado es de 52 mL/min y 26 mL/min respectivamente para los dos grupos, el volumen de distribución en estado estacionario de 38 y 24L y $t_{1/2\beta}$ 7.8 y 18 h respectivamente. No se indica el método de obtención de los parámetros farmacocinéticos.

Sánchez Alcaraz y col (1988) incluyen mayor número de pacientes (12) todos ellos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos por presentar sepsis por *S. epidermidis*. El aclaramiento medio de creatinina del grupo es de 33.5mL/min, y para la estimación de los parámetros farmacocinéticos se emplea también un modelo bicompartimental abierto. Se extraen 4 Cp por paciente, dos en fase distributiva y otros 2 en fase de eliminación, de esta manera se obtienen los parámetros $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, V_c y $V_{d\beta}$, que son 37 min, 15 h, 0.34 L/kg y 1.12L/kg respectivamente.

Fernández de Gatta y col (1994), evalúan la capacidad predictiva de los parámetros farmacocinéticos implementados en dos programas ampliamente utilizados en farmacocinética (PKS® y Simmkin®) en una población de 50 pacientes críticos, 40 de los cuales presentan procesos hematológicos. Los autores obtienen, asimismo, los parámetros farmacocinéticos propios de la población mediante regresión no lineal en el algoritmo que incorpora el programa Simkin®, utilizando el modelo monocompartimental. Los parámetros obtenidos no difieren significativamente de los que proporcionan por defecto los programas referentes a una población general, así como tampoco la capacidad predictiva en función de la aplicación empleada.

II.1.6.3.9. Pacientes pediátricos y neonatos

La utilización de vancomicina se ha incrementado en la población neonatal debido entre otros factores, al aumento de la supervivencia de los neonatos pretérmino, al aumento de la estancia en unidades de pacientes críticos y al aumento de la utilización de catéteres y el empleo de maniobras invasivas, con el consiguiente aumento de las infecciones nosocomiales y bacteriemias (Rodvold 1997).

Los parámetros farmacocinéticos de vancomicina difieren sustancialmente entre las poblaciones pediátricas y neonatales y la población de adultos. La disposición de vancomicina en la población pediátrica y neonatal se ha descrito mayoritariamente como un proceso bicompartimental.

Respecto a la eliminación, el aclaramiento total corporal de vancomicina en la población pediátrica es de 2 a 3 veces superior a los adultos (0.167-0.238 L/h/kg vs 0.065-0.082 L/h/kg respectivamente). La semivida biológica en fase beta ($t_{1/2\beta}$) oscila entre 6-11 horas en neonatos, 3-4 h en niños menores de un año y 2.2-3.0 h en niños. La menor $t_{1/2\beta}$ de los niños puede deberse a su menor V_{ss} así como al incremento del aclaramiento de vancomicina.

En la población de neonatos, los parámetros farmacocinéticos de vancomicina han sido interpretados con frecuencia en función de su relación con los índices de maduración tales como la edad postconcepcional, edad postnatal, edad gestacional, peso corporal y creatinina sérica. Varios autores encuentran que el aclaramiento es menor en prematuros que en neonatos nacidos a término, debido posiblemente a la disminuida capacidad de filtración glomerular, existiendo correlación entre edad gestacional y aumento del aclaramiento corporal (Seay 1994). Gene-

ralmente, se acepta que a medida que aumenta la edad, el volumen de distribución y el aclaramiento aumentan proporcionalmente (Rodvold 1997).

Los factores que determinan en mayor medida la diferencia en los parámetros farmacocinéticos son la edad postconcepcional inferior a 30 semanas, un peso corporal menor de 1200 g y una duración de la terapia superior a 48 horas. Este hecho puede producir errores significativos en la estimación de los parámetros farmacocinéticos y en el ajuste de la dosis (Rodvold 1997).

En niños, la $t_{1/2}$ de vancomicina se relaciona inversamente con la edad, debido, posiblemente a la maduración de los sistemas de eliminación con el aumento de la edad. Respecto al volumen de distribución, la vancomicina se distribuye en el agua corporal; debido a que la población pediátrica presenta un mayor porcentaje de agua que los adultos, el Vd es relativamente mayor que en adultos (Butler 1994).

Yashura y col. (1998), analizan la influencia de una serie de covariables entre las que se incluyen el sexo, edad postnatal, peso corporal total, creatinina sérica, urea, GOT, GPT, FA y bilirrubina total en los parámetros farmacocinéticos de la población de 49 pacientes pediátricos (181 concentraciones plasmáticas) que incluyen a 8 pacientes prematuros, un neonato y 25 niños de edad inferior a 1 año. El análisis de los datos se realiza mediante el método no lineal de efectos mixtos (NONMEM). Los parámetros se ajustan a un modelo monocompartimental. Con las estimas de los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos con el modelo sin covariables se realiza un análisis de regresión lineal. Los autores encuentran que el aclaramiento del fármaco y el volumen de distribución están relacionados con el peso corporal total. Pero mientras que el aclaramiento de vancomicina normalizado por el peso corporal total depende de la edad, de manera que en niños menores de un año, aumenta a medida que aumenta la edad, en niños de edad superior a un año, el aclaramiento se reduce con el aumento de la edad.

En cuanto al volumen de distribución, el aumento de la edad del paciente se traduce en una reducción del volumen de distribución del fármaco hasta la edad de un año, a partir de la cual, éste permanece constante, si bien esta influencia desaparece cuando el volumen de distribución se normaliza por la edad.

Dentro de los pacientes pediátricos merece especial atención la población de pacientes que reciben oxigenación extracorpórea. Amker y col. (1996) sugieren que los neonatos con función renal normal que son expuestos a oxigenación extracorpórea presentan, Cl inferiores y $t_{1/2\beta}$ más

prolongadas (hasta del 100%) así como V_{ss} aumentados que se explican por los fluidos adicionales y el volumen de sangre requerido para realizar la oxigenación.

En relación con las modificaciones en la disposición de vancomicina por la administración simultánea de otros medicamentos, en los pacientes que reciben indometacina para el cierre del *ductus arteriosus*, se ha demostrado que reducen la tasa de filtración glomerular y alteran la disposición de vancomicina. Por otra parte Seay y col. (1994), encuentra que los neonatos que reciben dopamina y vancomicina simultáneamente presentan aclaramientos de vancomicina disminuidos.

La monitorización de vancomicina en pacientes pediátricos y neonatos se complica por el hecho de que la técnica analítica empleada para su determinación (FPIA), sobrestima las concentraciones plasmáticas comparado con HPLC.

Diversos autores han establecido directrices empíricas para la dosificación en pacientes pediátricos en función de la edad postconcepcional, edad postnatal y el peso corporal. Así, la dosis recomendada en recién nacidos a término de menos de 7-8 días es de 15 mg/kg c/12h, mientras que para los recién nacidos a término entre 8-30 días se recomiendan dosis de 15 mg/kg c/8h, y en mayores de 30 días 10 mg/kg c/6h (Schaad 1980). Para los prematuros de menos de 27 semanas de gestación y peso <800mg se recomiendan dosis de 18 mg/kg c/36h; entre 27-30 semanas y peso entre 800-1200mg, 16 mg/kg c/24h; entre 31-36 semanas y 1200-2000g de peso 18mg/kg c/18h y para prematuros de más de 36 semanas de gestación y peso superior a 2000g, 15 mg/kg c/12h (McDougal 1995).

II.1.6.3.10. Efecto del tiempo sobre el aclaramiento de vancomicina

La eliminación de vancomicina decrece a medida que se prolonga la duración del tratamiento (Capers 1994). La disminución del aclaramiento podría deberse a la nefrotoxicidad del fármaco. Sin embargo, Pou y col. (1993) descartan esta explicación ya que el aclaramiento de creatinina se mantiene estable a lo largo del tratamiento y sugieren cambios en la IgA y en la albúmina que modifican la UPP y en consecuencia la disposición del fármaco. También se ha sugerido cambios en la eliminación no renal de vancomicina o incluso la unión a proteínas de tejidos con la consiguiente acumulación del fármaco debido a su naturaleza multicompartmental.

II.1.7. Farmacodinamia.

La selección de un agente antimicrobiano para el tratamiento de un proceso infeccioso se realiza en general, de acuerdo con la susceptibilidad del patógeno causal más probable, que viene determinada por la CMI. Lo cierto, es que la susceptibilidad al microorganismo es tan solo uno de los factores a considerar para garantizar la resolución del proceso infeccioso. En efecto, la farmacodinamia ofrece la oportunidad de relacionar el conocimiento acerca de la susceptibilidad *in vitro* de los antibióticos, CMI, efecto postantibiótico, comportamiento bactericida vs bacteriostático e interacciones con el sistema inmunitario y la farmacocinética, con el fin de optimizar los regímenes posológicos (McGowan 1998). Así, se ha definido la *individualización dual* como la individualización de la posología considerando la varianza tanto de los parámetros farmacocinéticos como la distinta susceptibilidad de los microorganismos. Este hecho explicaría las distintas tasas en la erradicación bacteriana en relación con concentraciones plasmáticas análogas (Schentag 1991).

La selección del tratamiento y el diseño del régimen posológico dependen además del lugar de infección, de la valoración de la aparición de resistencias, relación entre factores de tipo farmacodinámico y el perfil farmacocinético del antibiótico, inmunocompetencia del paciente, etc. Los dos principios farmacodinámicos a considerar, en el diseño de un régimen posológico, son el tipo de relación entre muerte bacteriana y concentración del antibiótico y el efecto postantibiótico (EPA) (Duffull 1994).

II.1.7.1. Relación entre concentración y muerte bacteriana

El comportamiento **concentración dependiente vs concentración independiente**, viene determinado por el antibiótico, concentración plasmática alcanzada y microorganismo causal. Posiblemente, todos los antibióticos exhiben los dos tipos de comportamiento dependiendo del intervalo de concentraciones plasmáticas que se estudien.

En antibioticoterapia, la relación entre farmacocinética y farmacodinamia se caracteriza a través de tres parámetros (Hyatt 1995):

- **Cmax:CMI**, relación entre la concentración plasmática máxima y la concentración mínima inhibitoria

- AUC/CMI , también llamado AUC_{24} , equivalente al título en suero inhibitorio (SIT); área bajo la curva dividido por la concentración mínima inhibitoria
- $T > CMI$; tiempo que la concentración sérica de un microorganismo excede la concentración mínima inhibitoria

En la figura II.5 se representan gráficamente estos conceptos.

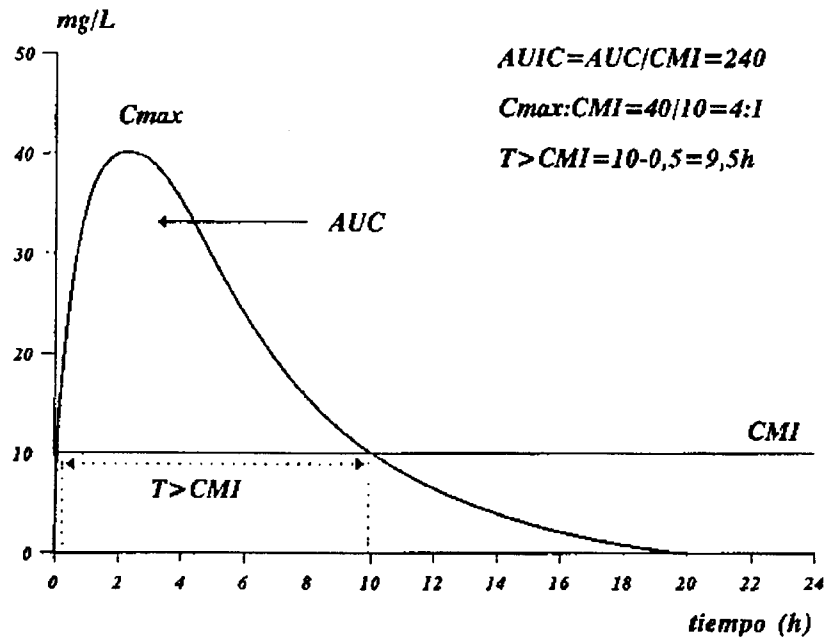


Figura II.5. Relación entre parámetros farmacocinéticos–farmacodinámicos en antibioticoterapia

Antibióticos que presentan comportamiento concentración dependiente por excelencia son los aminoglucósidos y fluorquinolonas, mientras que beta-lactámicos y glicopéptidos, muestran comportamiento concentración independiente o lo que es lo mismo, tiempo dependiente; esto es, una vez las concentraciones en plasma de vancomicina alcanzan un nivel umbral, la muerte bacteriana no aumenta, por más que las concentraciones séricas aumenten (Roschafter 1992).

Peetermans y col. (1990) en modelos *in vitro* evidenciaron efecto bactericida concentración dependiente de vancomicina y teicoplanina frente a *S. aureus* con concentraciones por debajo

de la CMI. Por encima de esta concentración, no se observó un incremento en la velocidad de muerte bacteriana, por ello, se ha sugerido que el parámetro $T > CMI$ determina la eficacia del tratamiento. Los modelos en animales de experimentación (teicoplanina administrada vía subcutánea frente a intramuscular en animales con vegetaciones infectadas y vancomicina 30 mg/kg cada 12 horas frente a cada 6 horas en animales con endocarditis) corroboran esta afirmación (Cantoni 1989).

Existen escasos trabajos que relacionen concentración y eficacia en humanos. Schaad y col. (1980), determinan los parámetros farmacocinéticos de una población de 55 pacientes pediátricos que reciben tratamiento con vancomicina de forma profiláctica o terapéutica. De ellos extraen una subpoblación de 20 pacientes con distintos tipos de infección (ósea, sepsis, SNC, cutáneas o musculares) en la que determinan la susceptibilidad *in vivo* (títulos inhibitorios bactericidas). A su vez, determinan la susceptibilidad *in vitro* frente a 26 cepas de *Staphylococcus* aislados en 22 niños con objeto de determinar la CMI₉₀ y CMB₉₀ (concentración mínima del antibiótico que inhibe el crecimiento visible y concentración mínima del antibiótico que produce la muerte del 90% de las bacterias respectivamente). Para *S. aureus* la CMI₉₀ y CMB₉₀ fueron 1,25 y 5 µg/mL respectivamente, mientras que para *S. epidermidis* fueron 1,25 y 10 µg/mL respectivamente. La relación entre Cp de vancomicina y actividad antiestafilococos muestra que con Cp >12 µg/mL se obtienen títulos bactericidas séricos (SBT) $\geq 1:8$. Concentraciones plasmáticas superiores a 25µg /mL, producen títulos inhibitorios medios de 1:32 y títulos medios bactericidas de 1:6. Concentraciones plasmáticas inferiores a 12µg/mL produjeron títulos medios inhibitorios (SIT) de 1:18 o títulos medios bactericidas de 1:4, actividad que se considera suficiente para el manejo de infecciones por *Staphylococcus*, de hecho, en todos los pacientes se produjo la resolución del proceso.

Para otros autores, concentraciones en plasma de vancomicina superiores a 10mg/L (SBT valle mayor o igual a 1:8 y AUC₂₄ de 318-514 SIT·1*h), se asocian con un aumento de la erradicación bacteriana (Hyatt 1995).

El reducido tamaño muestral hace difícil la extrapolación de la información a la totalidad de la población pediátrica o adulta. Sin embargo, parece existir correlación entre concentración plasmática y títulos bactericidas en suero. Así, alcanzar títulos pico superiores a 1:8 y valores valle inferiores a 1:2 incrementa la actividad bacteriológica y el resultado clínico (Pryka 1991).

Hyatt y col. (1995) encuentran una relación significativa entre AUC₂₄, CMI y resultado, definido éste como resolución clínica documentada mediante la negativización de los cultivos. Los

pacientes con $CMI > 1 \text{ mg/L}$ y aquellos con $AUC_{24} < 125$ presentaban mayor probabilidad de experimentar resultado clínico no satisfactorio, por lo que se sugiere que en infecciones por microorganismos con $CMI > 1 \text{ mg/L}$, el resultado terapéutico se optimiza cuando se alcanzan AUC_{24} superiores a 125.

Schentag y col (1991) analizan en pacientes diagnosticados de neumonía el valor del AUC por encima de la CMI que se relaciona con erradicación bacteriana. Las investigaciones de estos autores apuntan que el AUC óptimo que produce erradicación bacteriana es del 80% del AUC estimado para 24 horas. Los autores proponen además, que el valor óptimo de AUC es independiente del tipo de antibiótico y que se sitúa alrededor de un valor único de 125 (a diferencia del valor de AUC por encima de MIC que es un valor único para cada antibiótico). Así, independientemente del antibiótico empleado, un AUC de 125 representa el punto de corte entre 80% del total del AUC. Las implicaciones más importantes de este hecho residen en que bacterias con CMI que producen valores de AUC por debajo del umbral de 125 requieren dosis superiores o combinaciones de antibióticos para el tratamiento de la infección. Por otra parte, en pacientes con excreción lenta se pueden reducir las dosis para obtener una relación coste efectividad más favorable.

Este mismo grupo de investigadores desarrolla una escala de 11 ítems para valorar la situación clínica del paciente, su evolución y relacionarla con la erradicación bacteriana. Los autores confirman que la escala presentada se relaciona directamente con la erradicación bacteriana, de manera que a menor tiempo para la erradicación bacteriana, se produce una mejor respuesta clínica. De ahí el interés en lograr una erradicación bacteriana tanto más rápida cuanto sea posible (Luzier 1992).

Goss y col. (1994) utilizan el parámetro AUC como indicativo de la exposición común para distintos tipos de antibióticos que difieren en cuanto a su semivida biológica, volumen de distribución, o concentraciones plasmáticas máximas. Así, comparan la exposición a dos antibióticos, ciprofloxacino y cefminox, en términos de AUC en relación con la tasa de erradicación bacteriana. Cada uno de ellos muestra un patrón de erradicación bacteriana distinto: ciprofloxacino muestran tasas de muerte bacteriana dependiente de la concentración, mientras que la erradicación bacteriana en las cefalosporinas depende en gran medida del tiempo de exposición. Los dos grupos evaluados son similares en cuanto al porcentaje del tiempo que la concentración plasmática se sitúa por encima de la CMI. Sin embargo, para una $AUC > 250$, la mediana del tiempo que se tarda en alcanzar la erradicación bacteriana es de dos días para ciprofloxacino, en tanto que para cefminox es de 6 días.

En la presente memoria, para la estimación del AUC para 24h (AUC₂₄) se ha utilizado la ecuación simplificada propuesta por Dalla Costa y col. (1996) que asume un modelo monocompartimental:

[Ecuación 11.8.]

$$AUC = \frac{k_0 \cdot N \cdot T}{Cl \cdot MIC}$$

donde k_0 es el tiempo de perfusión expresado en mg/h, N el número de dosis en 24 horas, T, el tiempo de perfusión, MIC la concentración mínima inhibitoria (mg/L) y Cl el aclaramiento expresado en L/h. Esta ecuación se puede determinar de forma sencilla como el cociente entre AUC₂₄ y la CMI, siempre que la concentración plasmática permanezca a lo largo de todo el intervalo posológico por encima de la CMI. De acuerdo con lo expuesto, distintas pautas posológicas pueden proporcionar los mismos valores de AUC pese a que las distintas pautas pueden situar las concentración plasmáticas por debajo de la CMI, lo que para el caso de antibióticos betalactámicos y vancomicina puede ser contraproducente (Dalla Costa 1996). Schentag y col (1996), argumentan que la unificación del valor de AUC en un valor de 125 entre distintas clases de antibióticos es válida en tanto en cuanto se respeten los intervalos posológicos convencionales (8-12h para aminoglucósidos o 4-8 h para cefalosporinas con $t_{1/2}$ de 1-2 horas).

Moise y col. (2000) analizan los factores predictivos de resultados clínicos y microbiológicos, así como la relación entre una escala para la valoración objetiva de la evolución de la infección y el resultado clínico en pacientes diagnosticados de neumonía por *S. aureus*. Entre las variables predictoras que analizan se encuentra el AUC estimado para el microorganismo aislado. Los pacientes que presentan AUC >345 mostraron alta correlación con curación clínica, mientras que el porcentaje se reduce significativamente cuando el AUC se situaba por debajo de este valor umbral. Por otra parte la respuesta microbiológica (erradicación bacteriana) ocurre con AUC >866. De forma global, los pacientes que no respondieron a vancomicina presentaron AUC medios de 306, mientras que los que presentaron respuesta clínica presentaron AUC de 491.

James y col. (1996) estudian la relación entre la tasa de erradicación bacteriana y los parámetros SBT, AUBC₂₄, AUC/CMI₂₄, y el tiempo durante el cual la concentración plasmática permanece por encima de la CMI (T>CMI) para dos regímenes de dosificación; la administración en perfusión continua vs la administración intermitente habitual. La concentración en estado estacionario alcanzada para el régimen en perfusión continua es de 20,2±11,1 µg/mL. El estudio concluye que ambos regímenes de dosificación proporcionan T>CMI a lo largo de la totalidad del intervalo posológico. Además, no existen diferencias en AUBC₂₄, AUC/CMI₂₄ así como en el SBT, que en ambos casos se mantiene por encima de la relación 1:8 a lo largo del intervalo de dosificación, si bien con la perfusión continua un mayor porcentaje de pacientes mantienen SBT 1:32 a diferencia de la forma de administración tradicional.

Larsson y col. (1996), evalúan la influencia de las condiciones anaeróbicas y aeróbicas durante el crecimiento estacionario y exponencial de *S. aureus*: es decir, si vancomicina muestra actividad concentración dependiente o independiente frente a dicho microorganismo. Se simula *in vitro* dos modelos farmacocinéticos; por una parte, un modelo monoexponencial con $t_{1/2\alpha}$ de 0,66h y por otra parte, una fase de distribución alfa de 0,66 h durante 1h seguida de una fase β de 6h durante 11h con objeto de determinar el impacto en el efecto bactericida más allá del proporcionado por las concentraciones durante la fase de eliminación. Los autores concluyen que:

- la CMI y la CMB son iguales en condiciones aeróbicas y anaeróbicas
- las curvas de muerte bacteriana-tiempo mono y biexponenciales en condiciones aerobias son virtualmente idénticas entre sí y diferentes de las curvas anaeróbicas. Por tanto, las curvas tiempo-muerte bacteriana sugieren que modificar la concentración plasmática de vancomicina no afecta la tasa o velocidad de muerte de *S aureus* si bien la muerte bacteriana es más eficiente en condiciones aeróbicas. Es decir, la distribución simulada no contribuye a la muerte más efectiva de las cepas de *S aureus*. Por otra parte, del estudio se deduce que vancomicina parece ser menos efectiva en condiciones anaeróbicas que en anaerobias.

Varios autores han demostrado relaciones entre CMI y CMB y SBT y resultado clínico. Para la mayoría de los enterococos y SMR coagulasa negativos, la CMB frente a vancomicina es mayor que frente a *S aureus*. Los estudios que existen al respecto incluyen un número limitado de pacientes, por lo que resulta arriesgado hacer cualquier extrapolación, si parece existir una correlación entre concentración plasmática de vancomicina y títulos séricos bactericidas.

Hasta la fecha, los modelos diseñados *in vitro* presentan una serie de limitaciones que dificultan su extrapolación a los modelos *in vivo*. Los modelos *in vitro* no simulan las altas concen-

traciones que se alcanzan *in vivo* tras la perfusión o las concentraciones que se alcanzan en biofase ya que los modelos simulan compartimento central y emplean sólo bacterias en fase de crecimiento logarítmico. Por otra parte, estos estudios, no consideran los efectos del sistema inmune del huésped ni se realizan las correcciones oportunas para cuantificar el efecto bactericida de la fracción no unida a proteínas plasmáticas (fracción farmacológicamente activa). Por ello, los resultados deben ser interpretados con cautela.

II.1.7.2. Efecto postantibiótico

El efecto postantibiótico (EPA), se define como la propiedad que presentan determinados antibióticos de inhibir el crecimiento bacteriano cuando la concentración de éstos se sitúa por debajo de la CMI (McGowan 1998).

Los factores que determinan la presencia de EPA y su duración son: (a) factores relacionados con el microorganismo, tipo de antibiótico, el porcentaje de unión del antibiótico a proteínas plasmáticas, su concentración, la duración de la exposición al antibiótico (expresado como AUC), la administración de terapia combinada con otros antibióticos y (b) factores relacionados con la infección en el huésped: el tamaño del inóculo, el aumento de la fagocitosis y capacidad bactericida intracelular de los leucocitos tras la exposición al antibiótico.

El mecanismo por el que se produce el EPA, varía dependiendo del microorganismo (Gram positivo vs Gram negativo), y del tipo de antibiótico. Así, en los aminoglucósidos parece deberse al tiempo necesario para sintetizar de nuevo los ribosomas y en fluorquinolonas al tiempo requerido para disociar el complejo DNA/RNA girasa-fluorquinolonas. Vancomicina parece exhibir efecto postantibiótico (Zahel 1991). Así, el EPA estimado para *S. aureus* es de 2 horas (McGowan 1998).

En el caso particular de vancomicina, la simulación de cuatro regímenes terapéuticos diferentes que producen picos y valles y AUC distintos, pero manteniendo en todo momento $T > CMI$, no producen diferencias en la actividad bactericida frente a *S. aureus*. Además, mantener concentraciones plasmáticas postdosis elevadas, no parecen proporcionar beneficio adicional. En modelos animales, concentraciones plasmáticas elevadas inicialmente no ofrecen ventajas en la tasa de muerte bacteriana o en la mortalidad, mientras que C_p mantenidas mejoran la supervivencia en modelos animales con endocarditis (Mc Gowan 1998).

II.1.8. Efectos adversos

Las mejoras introducidas en las técnicas de purificación, en concreto la purificación cromatográfica, han permitido obtener vancomicina libre de las impurezas que inicialmente acompañaban al producto y así disminuir la incidencia de efectos tóxicos. Pese a ello, la administración de vancomicina sigue relacionándose con la aparición de efectos adversos graves, si bien la experiencia acumulada no permite establecer definitivamente la relación causa-efecto entre su administración y los principales efectos adversos clásicamente atribuidos; nefro y ototoxicidad.

Algunas publicaciones acerca de casos clínicos sugieren que las formulaciones menos purificadas de vancomicina pueden asociarse a efectos adversos relacionados con la infusión. Así, la incidencia de rash cutáneo es menor cuando se utiliza vancomicina cromatográficamente purificada (Korman 1997).

Los efectos adversos se clasifican en efectos adversos relacionados con la infusión y los no relacionados con la infusión.

II.1.8.1. Efectos adversos relacionados con la velocidad de perfusión IV

El principal efecto adverso relacionado con la velocidad de perfusión IV es el llamado "*síndrome del hombre rojo*"; reacción idiosincrásica caracterizada por un descenso rápido en la presión arterial, prurito, hormigueo, taquicardia, acaloramiento y/o rash eritematoso macropapular en la cara, tronco superior, espalda y extremidades superiores que puede ocurrir en presencia o en ausencia de hipotensión. Este efecto parece tener su origen en una reacción alérgica a fármacos de tipo I mediada por IgE que presenta reacción cruzada con teicoplanina (Catalán 1995). La incidencia se sitúa en 5,3-11,2% dependiendo de las series y se mantiene en estos valores en los últimos 30 años. Su aparición se relaciona con velocidades de infusión superiores a 15 mg/mL y con relaciones concentración/velocidad de administración altas, pero no con concentraciones plasmáticas altas de vancomicina. La gravedad disminuye cuando dosis de 1 g se administran en 2h (Pryka 1991).

Otros efectos adversos relacionados con la velocidad de infusión son: tromboflebitis, escalofríos, fiebre y rash, si bien su frecuencia ha disminuido con la introducción de mejoras en las técnicas de purificación.

Otras reacciones adversas de carácter retardado descritas incluyen vasculitis cutáneas, dermatitis exfoliativas, necrosis epidérmica tóxica, seis casos de eritema multiforme o síndrome de Steven –Johnson y 10 casos de dermatosis bullosa edema facial o prurito, que en cualquier caso, ceden cuando cesa la administración de vancomicina. La incidencia global oscila entre un 3-6%.

Korman y col. (1997) encuentran que la incidencia de efectos adversos inmediatos y retardados depende del producto comercial utilizado. Los factores de riesgo independientes que condicionan la aparición de este tipo de efectos adversos son: edad inferior a 40 años, y para la aparición de efectos adversos de tipo retardado, duración del tratamiento superiora a 7 días.

II.1.8.2. Efectos adversos no relacionados con la perfusión IV

II.1.8.2.1. Nefrotoxicidad

Las deficiencias metodológicas de los estudios sobre nefrotoxicidad de vancomicina en cuanto a número de pacientes, definición de nefrotoxicidad, ausencia de grupo control, presencia de enfermedades subyacentes y tratamientos concomitantes potencialmente nefrotóxicos, dificultan la evaluación de la incidencia de la misma (Chow 1994, Vance –Bryan 1993).

La nefrotoxicidad por vancomicina es reversible en la mayoría de los casos (Matzke 1986). Las primeras informaciones en relación con la toxicidad renal de vancomicina aparecen a principios de los años 60 en relación con impurezas del producto. La incidencia de nefrotoxicidad inducida por vancomicina se reduce en los ensayos en que se controlan potenciales factores de confusión, entre el 5-7% (Cantú 1993). Farber y Moellering (1983) encuentran una incidencia de nefrotoxicidad del 5%, este grupo de pacientes presentaron concentración plasmática valle entre 30-65 $\mu\text{g/mL}$ y picos 49-76 $\mu\text{g/mL}$.

Mención especial merece la toxicidad de los tratamientos conjuntos de aminoglucósidos y vancomicina; la mayoría de los estudios publicados parecen confirmar el aumento en la incidencia de nefrotoxicidad al asociar al tratamiento con vancomicina un aminoglucósido.

Cimino y col. (1987) en una población de pacientes diagnosticados de cáncer evalúa la toxicidad renal de 426 ciclos de tratamiento con aminoglucósidos, vancomicina y aminoglucósidos y vancomicina juntos. Se desarrolló nefrotoxicidad, definida como un incremento en la creatinina

sérica mayor o igual a 0,5 mg/dL, en el 18% de los pacientes que recibieron únicamente aminoglucósidos, en el 15% de los que recibieron únicamente vancomicina y en el 15% del grupo en tratamiento combinado vancomicina y aminoglucósidos, no encontrándose diferencias entre los diferentes grupos. El análisis de regresión reveló un aumento de la probabilidad en la nefrotoxicidad asociada a antibióticos entre aquellos pacientes que partieron de concentraciones plasmáticas mínimas por encima del intervalo terapéutico, especialmente en el grupo de pacientes que recibieron aminoglucósidos. Asimismo, la incidencia aumentó entre aquellos pacientes que fueron monitorizados de forma esporádica frente a aquellos que fueron monitorizados de forma rutinaria. En el grupo de pacientes que recibieron únicamente vancomicina, desarrollaron nefrotoxicidad los pacientes que recibieron dosis por peso superiores (36 mg/kg/día vs 24 mg/kg/día). Además se encontró una relación significativa entre los que presentaron concentraciones plasmáticas mínimas superiores a 10 µg/mL, posiblemente por la mayor dosis administrada. Sin embargo, la administración conjunta de aminoglucósidos y vancomicina no supuso un incremento en el riesgo de toxicidad renal, y en cualquier caso, únicamente entre los pacientes con C_{min} de vancomicina > 10 µg/mL.

Los autores concluyen que es prudente monitorizar las C_p de vancomicina, atendiendo especialmente a la presencia de otros factores: quimioterapia con agentes potencialmente nefrotóxicos, shock séptico, diuréticos, tipo de microorganismo infectante o fallo hepático, todos ellos, conocidos factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad.

Rybak y col. (1990) en un estudio prospectivo sobre todos los pacientes ingresados en un hospital evalúa la nefrotoxicidad (incremento en la Cr sérica \geq 0,5 mg/dL) en un grupo formado por 103 pacientes que recibió aminoglucósidos únicamente, frente a un grupo que recibieron únicamente vancomicina constituido por 168 pacientes y un tercer grupo en tratamiento combinado aminoglucósidos más vancomicina (63 pacientes). La incidencia de nefrotoxicidad fue del 11%, 5% y 22% en cada uno de los tres grupos estudiados respectivamente.

En el análisis univariante encuentran correlación entre nefrotoxicidad y el grupo de tratamiento con vancomicina y aminoglucósidos cuando la C_{min} de vancomicina es superior a 10µg/mL y también cuando el tratamientos con aminoglucósidos es prolongado. Los autores atribuyen las diferencias encontradas respecto al trabajo de Cimino y col. (1987) a las diferencias en el diagnóstico; en este trabajo el grupo que recibe vancomicina está integrado por pacientes con bacteriemias por endocarditis frente a septicemias e infecciones urinarias complicadas en el grupo de aminoglucósidos.

Goetz y col. (1993) seleccionan de forma prospectiva 136 pacientes con edades superiores a 59 años que reciben vancomicina con ó sin aminoglucósidos y analizan la influencia de varios factores de riesgo como la administración de AINEs, furosemida, insuficiencia hepática, diabetes mellitus, sepsis y shock entre otros. Definen la nefrotoxicidad como una reducción en el aclaramiento de creatinina $> 44,2 \mu\text{mol/L}$ respecto al valor más alto durante el tratamiento. Los autores encuentran, en el grupo que recibe únicamente vancomicina, correlación entre nefrotoxicidad y dosis total de vancomicina administrada, la duración del tratamiento y la C_{min} de vancomicina, mientras que en el grupo que recibe vancomicina más un aminoglucósido, la nefrotoxicidad se asocia con dosis mayores de vancomicina y aminoglucósido o dosis mayores de aminoglucósido únicamente. En este caso la incidencia de nefrotoxicidad es del 19% en el grupo de vancomicina, 12% en el grupo de aminoglucósido y 24% en terapia combinada.

Los autores realizan un metaanálisis de los ocho los ensayos clínicos publicados entre 1966 y 1991 en los que se evalúa la nefrotoxicidad cuando se administra simultáneamente un aminoglucósido. Del metaanálisis se concluye que los pacientes en terapia combinada aminoglucósidos más vancomicina presentan un riesgo 13,3 veces superior de experimentar nefrotoxicidad frente al tratamiento con aminoglucósidos sólo e hipotetizan que ello se debe fundamentalmente a la contribución de los ensayos en los que la duración del tratamiento se prolonga por un espacio de tiempo superior a 21 días.

Otros autores encuentran incrementos en la incidencia de nefrotoxicidad que oscilan del 5 al 35% (Farber 1983) ó del 5 al 22% (Ryback 1990) en el tratamiento de vancomicina frente a la asociación entre vancomicina y un aminoglucósido.

Por otra parte, el valor de la concentración mínima (C_{min}) potencialmente nefrotóxica no ha sido establecido. Algunos autores encuentran una relación entre el desarrollo de nefrotoxicidad y C_{min} de vancomicina superiores a 10mg/mL (Cimino 1987, Ryback 1990), otros con $C_{\text{min}} > 20\text{mg/mL}$ (Zimmerman 1995) y algunos autores incluso con C_p entre 30-65 mg/mL (Farber 1983). Otros factores que aumentan el riesgo de nefrotoxicidad se resumen en la tabla II.9 (Chow 1994).

Tabla II.9. Factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad

Frecuentes	Poco probables
— C _{min} >10mg/mL	— C _{max} >40mg/mL
— terapia prolongada>21 días	— varones
— tratamiento con aminoglucósidos	— cirugía vascular subdiafragmática
— pacientes geriátricos (>60años)	— creatinina sérica basal elevada
	— insuficiencia hepática
	— peritonitis
	— neutropenia
	— furosemida
	— anfotericina B

II.1.8.2.2. Ototoxicidad

La incidencia de ototoxicidad por vancomicina se ha cifrado en 1,4-5,5%. La ototoxicidad por vancomicina es difícil de evaluar, ya que no es frecuente realizar pruebas audiométricas basales en los pacientes. Además, el uso concurrente de otros fármacos ototóxicos tales como aminoglucósidos o eritromicina o la utilización en patologías susceptibles de provocar pérdida auditiva (meningitis) dificultan el establecimiento de una relación causa-efecto entre vancomicina y ototoxicidad (Matzke 1986).

Más complicado si cabe resulta relacionar la ototoxicidad con un ámbito de concentraciones plasmáticas debido a la falta de documentación del momento de extracción de la muestra en relación con el fin de la administración del antibiótico. De esta manera, en los estudios en que fueron excluidos la presencia de factores de confusión, el ámbito de C_p que presentaron los pacientes que desarrollaron ototoxicidad osciló entre 17 y 62 µg/mL (Cantú 1993) y 37,5-152 µg/mL (Pryka 1991). Así, se acepta que vancomicina aumenta la toxicidad de aminoglucósidos, pero se cuestiona su capacidad para producir toxicidad otológica por sí misma, así como el ámbito de concentraciones plasmáticas que la producirían (Leader 1995).

La administración de vancomicina también se ha relacionado con:

- la aparición de **tromboflebitis** no relacionada con la concentración de vancomicina (Pryka 1991).
- **escalofríos**, fiebre con las primeras preparaciones se estimaba una incidencia del 50%, la incidencia ha disminuido con la preparación purificada hasta un 6%.
- **rash** maculopapular o eritematoso (2-6,5%) que se resuelve tras la suspensión de la administración.

La administración local en SNC se ha relacionado con toxicidad neurológica, eosinofilia en LCR, jaqueca, ototoxicidad e irritación local, efectos que se incrementan a medida que disminuye el aclaramiento de vancomicina del LCR debido a disminución del gradiente de la barrera hematoencefálica hacia el plasma cuando se administra vancomicina intravenosa conjuntamente (Luer 1993).

Otros efectos adversos asociados a la administración de vancomicina son neutropenia no concentración dependiente, si bien algunos autores la han relacionado con concentraciones en plasma $> 10 \mu\text{g/mL}$ mantenidas. La neutropenia es más frecuente en los tratamientos de larga duración como la osteomielitis y endocarditis. En estos casos, no se ha logrado establecer una relación con la dosis ni parece que se trate de un efecto concentración dependiente. Su incidencia se ha cifrado en un 2%. Ahora bien, en los pacientes que recibieron más de 21 días de tratamiento, el recuento de leucocitos mejoró tras la retirada del tratamiento, por ello se recomiendan recuentos periódicos cuando el tratamiento dura más de 15 días (Pryka 1991).

II.1.9. Monitorización de vancomicina

El incremento en la utilización de vancomicina se justifica por el aumento de las infecciones en pacientes inmunocomprometidos, de la utilización de catéteres intravasculares y la aparición de cepas de SAMR. Esta actuación, ha generado un interés paralelo sobre el conocimiento de sus aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos (Pryka 1991). Sin embargo, en los últimos años, se ha generado cierto grado de escepticismo en torno a la monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de vancomicina. La monitorización de vancomicina se justifica con el fin de diseñar el régimen posológico que maximice la relación eficacia/seguridad del tratamiento para cada paciente individualmente (McDougal 1995). Así, se ha considerado que el ámbito de concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de 30-40 mg/mL evitaría la toxicidad ótica y C_{min} de 5 a 10 mg/mL, garantizaría la ausencia de toxicidad renal. Ahora bien, como los ámbitos de C_p de vancomicina y su relación con la efectividad y/o toxicidad del tratamiento se so-

porta en ensayos clínicos que presentan deficiencias metodológicas, la monitorización rutinaria de las C_p de vancomicina podría no ser necesaria (Leader 1995, Moellering 1994, Saunders 1995, Cantú 1993).

El valor de C_{max} fijado para vancomicina no se ha podido correlacionar con la aparición de toxicidad ótica debido, tanto a la falta de audiogramas basales, como al uso concomitante de fármacos ototóxicos. Con respecto al C_{min} , se cuestiona no solo el valor límite responsable de nefrotoxicidad (Cantú 1993, Chow 1994, Leader 1995) sino el verdadero potencial nefrotóxico de la vancomicina. Así pues, parecen existir suficientes argumentos para, en pacientes que reciben simultáneamente aminoglucósidos, pacientes en hemodiálisis, pacientes que reciben dosis superiores a las estándar o pacientes con función renal inestable, realizar monitorización farmacocinética (Leader 1995, Chow 1994, Cantú 1993, Freeman 1993, Pou 1993, Westphal 1993, Fernandez de Gatta 1993). Entre estos grupos de pacientes, cabe incluir a los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, tanto por su situación clínica cambiante como por la complejidad de la farmacoterapia que reciben. Ambas situaciones, sin duda, condicionan el comportamiento farmacocinético de vancomicina, conduciendo a concentraciones plasmáticas infraterapéuticas o tóxicas que pueden comprometer la eficacia y seguridad del tratamiento.

A estos argumentos, hay que sumar el conocimiento de que la mortalidad bacteriana por vancomicina es concentración-dependiente cuando la concentración plasmática es menor de 1 mg/L, mientras que es tiempo-dependiente a C_p superiores a dicho valor. Asumiendo que la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la mayoría de los microorganismos susceptibles a vancomicina es habitualmente inferior a 0,5 mg/mL, se considera que valores de C_p entre 5 y 10 mg/mL, aseguran la efectividad del tratamiento al mantener concentraciones plasmáticas 10 a 20 veces superiores al valor de la CMI de la mayoría de los microorganismos (Hyatt 1995).

La tabla II.10 resume los criterios de monitorización terapéutica recopilados de la bibliografía (Leader 1995, Chow 1994, Cantú 1993, Freeman 1993, Pou 1993, Westphal 1993, Evans 1986, Fdez de Gatta 1993).

El objetivo de la individualización de la pauta posológica en estos grupos poblacionales consiste en:

- mantener C_{min} por encima de la CMI del microorganismo y nunca por debajo de 5 mg/L. Vancomicina presenta efecto bactericida tiempo-independiente por encima de 1,0 mg/L, por lo que no se necesitarían C_p mayores para incrementar el efecto bactericida.

- mantener C_{max} por debajo de 10 mg/mL para evitar la acumulación del fármaco (especialmente en pacientes geriátricos y en tratamiento con aminoglucósidos), en infecciones graves o en monoterapia se puede aumentar el límite a 15 mg/L.
- la concentración plasmática máxima debe ser al menos 8 veces la CMI, mientras que la C_{min} deberá ser 1-2 veces el valor de ésta. A falta de ensayos clínicos concluyentes sobre las concentraciones plasmáticas potencialmente ototóxicas, se mantendrá un valor de C_{max} entre 20-40 mg/L.

Tabla II.10. Criterios para la monitorización de vancomicina.

1. Situaciones de alto interés clínico

- Pacientes con función renal inestable.
- Pacientes con CMI para el microorganismo aislado altas (>1mg/L).
- Pacientes en tratamiento con aminoglucósidos y otros fármacos y situaciones clínicas susceptibles de producir nefrotoxicidad (anfotericina B, furosemida, peritonitis, cirugía vascular subdiafragmática, neutropenia)
- Pacientes con función renal alterada y/o sometidos a técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis, hemofiltración, hemofiltración arteriovenosa continua)
- Pacientes geriátricos (>60años)
- Pacientes con modificaciones del volumen del fluido extracelular: quemados, adictos a drogas por vía parenteral, pacientes críticos.
- Pacientes que reciben dosis mayores a las habituales (pacientes obesos, infecciones del sistema nervioso central)
- Pacientes con neoplasia hematológica
- Pacientes neonatos y pediátricos
- Pacientes con más de 10-21 días de tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática

2. Situaciones de escaso interés clínico

- Pacientes que reciben vancomicina como profilaxis quirúrgica
 - Pacientes que reciben vancomicina vía oral para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa
-

Además en el diseño del régimen posológico influyen: el lugar y la gravedad de la enfermedad, el agente patógeno, las patologías concurrentes y el tratamiento antibiótico concomitante.

La predicción de las concentraciones plasmáticas máxima y mínima de vancomicina está relacionada, además de con los parámetros farmacocinéticos y características fisiopatológicas de los pacientes, con los tiempos de muestreo en relación con los tiempos de perfusión y con el modelo farmacocinético seleccionado para el análisis de los datos.

En cuanto a la extracción de la C_{max} , Banner y Roy (1984) plantean la cuestión de lo que constituye una concentración pico de vancomicina. Para estos autores, el pico verdadero de la vancomicina, fármaco marcadamente multicompartmental, ocurre exactamente tras el fin de la perfusión. La mayoría de las referencias apuntan que la concentración plasmática máxima de referencia se sitúa entre 30 y 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ independientemente del modelo farmacocinético aplicado.

Fernández de Gata y col. (1996) utilizan un algoritmo bayesiano para estimar los parámetros farmacocinéticos mediante un modelo mono y bicompartimental utilizando dos valores de concentración plasmática. La vancomicina se administra en 60 minutos y las concentraciones plasmáticas se determinan: justo tras la administración de vancomicina, dos horas postperfusión y antes de la siguiente administración (concentración plasmática mínima). Los autores no encuentran diferencias en las concentraciones plasmáticas 2 horas postperfusión y tampoco en la C_{min} , aunque sí en la C_{max} . De hecho, el modelo monocompartimental infravalora la C_{max} en un 61%. Los autores proponen que, cuando se trabaje con el modelo monocompartimental, un valor estimado entre 18 y 21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ se corresponde con valores de 30-40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ estimados mediante el modelo bicompartimental.

Por otra parte, la asunción de un modelo monocompartimental introduce un error considerable al sobrestimar la C_{max} y el volumen de distribución (Akerman 1990). A pesar de ello, muchos autores adoptan un modelo monocompartimental para facilitar los cálculos y porque para vancomicina el conocimiento de la fase distributiva es de escasa relevancia para la correcta estimación de la eliminación (Garrelts 1987, Mc Dougal 1995, Rodvold 1995, Pou 1996).

Burstein y col. (1997) en una población neonatal, analizan en 12 ciclos de tratamiento la capacidad predictiva de distintas estrategias de muestreo. En concreto, analizan dos muestras: C_{min} y C_{max} obtenida entre 0,25-2,4 h tras una perfusión de 1 h vs 4 muestras: C_{min} y concentraciones plasmáticas determinadas 0,25, 0,38-1,7 y 1,2-4,4 h tras perfusión de 1h. Los parámetros farmacocinéticos son ajustados a un modelo farmacocinético bicompartimental mediante una aplicación que incorpora un análisis iterativo en dos etapas (ITS), de esta manera se obtie-

nen las máximas estimas bayesianas *a posteriori* de V_c , V_d , Cl_d (aclaramiento intercompartmental) y Cl_{vcM} .

La exactitud y precisión de cada una de las tres estrategias de muestreo para los cuatro parámetros farmacocinéticos se determinó mediante la estimación del error medio de predicción (EP) y el error absoluto medio (EAM) respectivamente. Los autores encuentran que todas las estrategias presentan un sesgo negativo, es decir, tienden a infraestimar los parámetros farmacocinéticos, si bien en el caso del aclaramiento total y el volumen de distribución en estado estacionario el error es inferior. Así, en el caso de V_c y Cl_d (parámetros que informan de la distribución del fármaco) tanto la precisión como el sesgo indican que los parámetros son pobremente estimados, si bien a medida que aumenta el número de muestras, mejora la capacidad predictiva. Se concluye que 2 concentraciones plasmáticas (0,5h postinfusión y valle) son suficientes atendiendo a que las estimas de Cl_{vcM} son las más precisas, su sesgo es admisible y la adición de una tercera muestra no mejora significativamente la predicción.

Algunos autores, atendiendo a la frecuencia con que aminoglucósidos y vancomicina se administran conjuntamente, han intentado predecir las concentraciones plasmáticas de vancomicina en función de los parámetros farmacocinéticos de los aminoglucósidos (Beringer 1998, Welch 1993).

Así, Beringer y col. (1998) en una población de pacientes adultos evalúan la capacidad predictiva del modelo de Wragger y col (1993), y un modelo propuesto por ellos mismos que identifica los parámetros farmacocinéticos de vancomicina y aminoglucósidos mediante el análisis bayesiano de las concentraciones plasmáticas. Ambos modelos estiman la K_{el} de vancomicina en función de la relación lineal que guardan con la K_{el} de aminoglucósidos.

Las concentraciones plasmáticas predichas se comparan frente a las concentraciones plasmáticas obtenidas mediante la estimación de los índices error medio de predicción (EP) y error medio absoluto (EAM). Los autores no encuentran diferencias significativas en el EP y EAM y en las C_p obtenidas mediante las ecuaciones de Wragge y col. (1993) frente al método bayesiano tradicional que utiliza el aclaramiento de creatinina (USCPACK PC Collection University of Southern California). El modelo revisado por los autores está menos sesgado y es más preciso que el modelo tradicional, pero no es más preciso que el de Wragge y col. Los autores concluyen que la individualización posológica utilizando los parámetros farmacocinéticos de aminoglucósidos es precisa y minimiza la monitorización de concentraciones plasmáticas.

II.1.10. Métodos para la dosificación de vancomicina

Los métodos de optimización posológica pretenden ajustar las dosis a los requerimientos individuales de cada paciente. Entre los más habituales, se incluyen los métodos basados en la dosis estándar recomendadas por el fabricante (30 mg/kg administrados en intervalos de 6 ó 12 horas) y los nomogramas y algoritmos predictivos, basados en la relación lineal que existe entre el aclaramiento de vancomicina y de creatinina y los métodos bayesianos.

Entre los métodos más utilizados para el establecimiento de los regímenes posológicos se encuentran los algoritmos y nomogramas predictivos. Los algoritmos o nomogramas predictivos intentan definir la dosis inicial apropiada de vancomicina antes de disponer de concentraciones séricas. Todos ellos utilizan relaciones lineales entre el aclaramiento de vancomicina y el de creatinina a pesar de que tan sólo el 50% de la variación en el aclaramiento de vancomicina se puede explicar por la función renal. De ellos, cabe mencionar los de Moellering (1981), Rosafter (1982) y Matzkle (1984).

Moellering (1981) desarrolla un algoritmo para ajustar fácilmente la dosis de vancomicina en función del aclaramiento de creatinina. Para ello, parte de una población de 22 pacientes con edades comprendidas entre 12-78 años y diverso grado de funcionalidad renal (cuatro de los pacientes estaban en hemodiálisis y tres estaban siendo sometidos a diálisis peritoneal). Además, un grupo de cuatro voluntarios sanos recibió también vancomicina. Las concentraciones plasmáticas fueron analizadas mediante análisis de regresión no lineal por mínimos cuadrados. Del análisis, excluyendo los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, se obtiene la relación entre el aclaramiento de vancomicina y el de creatinina.

El nomograma ha sido diseñado para proporcionar C_{ss} de 15 $\mu\text{g/ml}$. La dosis total diaria de vancomicina se determina una vez que se ha estimado el aclaramiento de creatinina. La dosis a administrar se estima a partir de la ecuación:

[Ecuación II.9.]
$$C_{ss} = \frac{D/T}{Cl_{VCM}}$$

donde D es la dosis en mg, T el intervalo entre dosis y Cl_{VCM} aclaramiento de vancomicina.

El nomograma no resulta apropiado para pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, situaciones en que se produce cierto grado de eliminación vía diálisis.

Este algoritmo presenta una serie de inconvenientes:

- no asumen valores específicos de V_d , K_{el}
- no proporciona información sobre C_{max} y C_{min} alcanzadas
- no proporciona información acerca de los intervalos posológicos
- no es aplicable en casos de insuficiencia renal.
- no se ha validado.

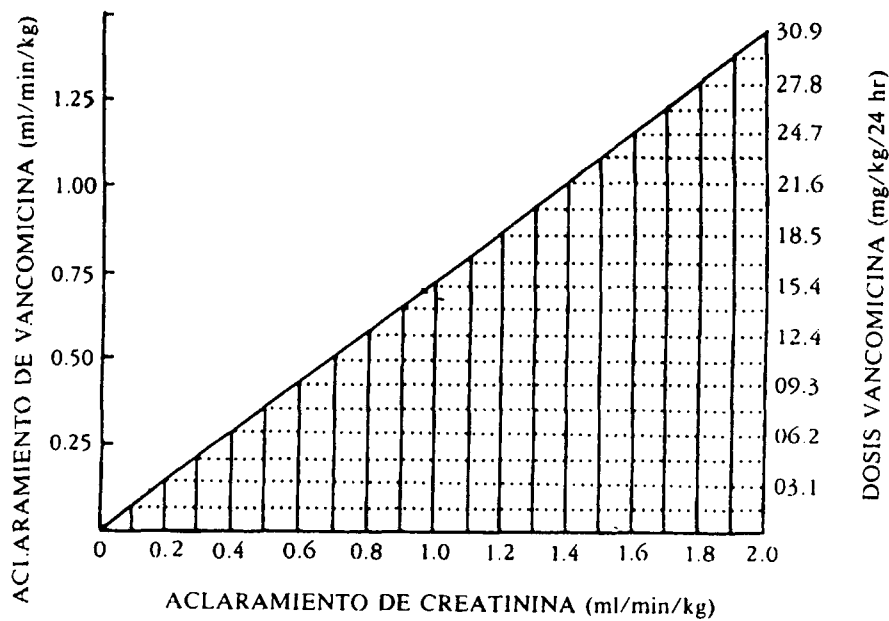


Figura II.6 Nomograma de Moellering 1981

Para subsanar algunos de los inconvenientes del algoritmo de Moellering, Mauro y Brown (1988), realizan una modificación a este algoritmo de manera que las pautas produzcan C_{min} entre 5-13 y $C_{max} > 19 \mu\text{g/mL}$. Para ello, adaptan las dosis e intervalos posológicos a valores

aceptables en la práctica clínica permitiendo una variación de C_{ss} dentro del ámbito 12-18 $\mu\text{g/mL}$ y modifican la ecuación anterior:

[Ecuación II.10.]
$$Cl_{cr} = \frac{D}{0.043 \times \tau \times C_{ss}}$$

Asimismo, discierne entre 3 grupos de pacientes según su peso corporal 40-55 kg , 55-75kg y 75-100 kg (tabla II.11.).

Tabla II.11. Nomograma de dosificación de Mauro y Brown

	Peso	40-55 kg	55-75 kg	75-100 kg
		Dosis	500mg	750mg
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	81-100	8	12	18
	54-80	12	18	24
	40-53	18	24	36
	27-39	24	36	48
	21-26	36	48	72
	16-20	48	60	84
	13-15	60	84	108
	10-12	72	108	144

El nomograma de Matzkle (1984) (figura II.7) introduce una mejora respecto al de Moellering en la medida en que permite determinar el intervalo posológico. Se basa en 56 pacientes con distintos grados de insuficiencia renal que tras una dosis de carga de 25 mg/kg reciben dosis de 19 mg/kg a los intervalos derivados del nomograma. Su desarrollo parte del intento de administrar dosis iniciales de vancomicina antes de disponer de concentraciones plasmáticas.

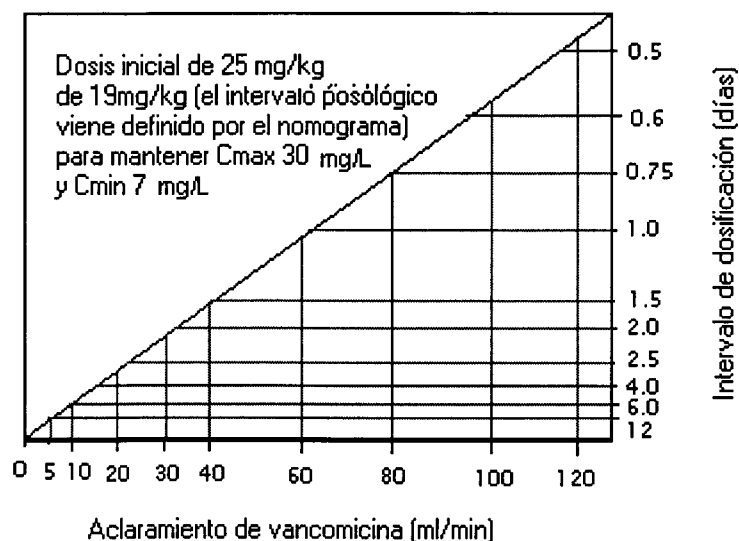


Figura II.7. Nomograma de dosificación de vancomicina (Matzke 1987).

Son múltiples las comparaciones entre los distintos métodos predictivos, incluyendo los nomogramas, ecuaciones y también los métodos bayesianos.

Matzke (1985) evalúa la capacidad predictiva de cuatro métodos de dosificación, los **nomogramas** de Moellering (1981), Matzke (1984), el método de Nielsen (1975) basado en ecuaciones farmacocinéticas y Roschaffer (1982). Los autores realizan una valoración retrospectiva en 24 sujetos con varios grados de disfunción renal (Cl_{cr} entre 10 y 130 mL/min). El porcentaje del error medio de predicción en la dosis real vs la calculada, para mantener una C_{ss} de 15 $\mu\text{g/ml}$, fue de 10.9%, 8.1%, -9.1% para los métodos de Moellering, Matzke y Nielsen respectivamente, siendo método de Roschaffer el menos preciso de los cuatro. Aunque la diferencia media en la dosis de mantenimiento requerida por los tres primeros métodos es semejante, las dosis de mantenimiento determinada por Nielsen y col. difieren significativamente de la dosis real. Así, los métodos más aceptables parecen ser los de Mollering y Matzke, aunque con ambos métodos se obtienen variaciones en el error medio de predicción que oscilan entre -40% y +242% (Pryka 1991).

Ackerman y col. (1989), comparan los métodos propuestos por Matzke, Moellering y Lake Petersen (1988) en la predicción de las dosis iniciales de vancomicina mediante un modelo bi-compartimental. Los autores simulan las Cp para las dosis propuestas por cada uno de los tres métodos, utilizando los parámetros farmacocinéticos obtenidos previamente en 25 pacientes. Las simulaciones obtenidas apuntan que el nomograma de Moellering estima con mayor precisión y exactitud las dosis iniciales, sin embargo, la calidad de la precisión depende del intervalo posológico seleccionado, de manera que la predicción de las Cp es superior cuando el intervalo posológico seleccionado es 8h.

A pesar de que algunos de los métodos evaluados predicen de forma aceptable, las diferencias encontradas en la predicción residen en los errores que conllevan de forma inherente los nomogramas:

- asumen una relación lineal entre aclaramiento de vancomicina y aclaramiento de creatinina
- presentan el inconveniente de haber sido establecidos a partir de un número reducido de pacientes con características dispersas en cuanto a edad y funcionalismo renal.
- asumen monocompartimentalidad de vancomicina
- asumen volúmenes de distribución fijos (0,9 L/kg) a pesar de la gran variabilidad asociada a este parámetro.
- se basan en poblaciones homogéneas, por tanto, no aplicables a pacientes atípicos
- son modelos restrictivos que no permiten estudiar el efecto de factores que susceptiblemente influyen en el modelo
- la mayoría de ellos son de carácter retrospectivo (excepto el método de Lake y Petersen).

Birt y col. (1990), muestran como la utilización de **ecuaciones farmacocinéticas** que incorporan los parámetros farmacocinéticos específicos de la población y dos valores de concentración plasmática, (C_{max} y C_{min}), producen predicciones menos sesgadas y más precisas del volumen de distribución y la semivida biológica de vancomicina que métodos como el nomograma de Matzke (1985). Respecto al aclaramiento, la predicción está menos sesgada frente al nomograma pero no se encuentran diferencias significativas respecto a la precisión.

[Ecuación II.11]

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$$

[Ecuación II.12.]

$$V_d = \frac{k_o(1 - e^{-kt})}{k(c_{max} - c_{min}^{-kt})}$$

[Ecuación II.13]

$$Cl = k \times V_d$$

donde k es la constante de eliminación, k_o es la velocidad de perfusión, t el tiempo de perfusión, C_{max} la concentración plasmática máxima en estado estacionario extrapolada al final de la perfusión y C_{min} la concentración plasmática mínima en estado estacionario al final de la perfusión (Birt 1990).

Ito y col (1993) utilizan un programa farmacocinético que incorpora las ecuaciones del modelo bicompartimental a la determinación de los parámetros farmacocinéticos de vancomicina. El modelo fija la constante de distribución intercompartmental K_{21} en 0.41 h^{-1} . Asimismo, asume relación lineal entre el aclaramiento de vancomicina y aclaramiento de creatinina de acuerdo con la ecuación:

[Ecuación II.14.]

$$Cl = [(0.72 \times Cl_{cr}) + 3.5] \times 0.06$$

Los volúmenes de distribución del compartimento central y compartimento periférico se asumen respectivamente:

[Ecuación II.15]

$$V_c = 0.12 \times PCT$$

[Ecuación 11.16.]

$$V_{\beta} = 0.74 \times PCM$$

Las concentraciones plasmáticas máxima y mínima predichas mediante este método fueron aproximadamente 8 mg/L superiores a los valores experimentales. El error medio de predicción y el error absoluto medio fueron estadísticamente distintos de cero. Asimismo, los autores comparan los aclaramiento de vancomicina obtenidos a partir de los datos *a priori* frente a los datos obtenidos mediante el ajuste bayesiano de las C_p de una subpoblación de 21 pacientes. Así, el error medio de predicción y el error absoluto medio de la predicción *a priori* para las C_{max} es de $10,2 \pm 10,8$ y $10,6 \pm 10,5$ mg/L y para la C_{min} $7,7 \pm 7,6$ y $5,2 \pm 11,1$ mg/L para el método basado en ecuaciones farmacocinéticas y el método bayesiano respectivamente y el error medio y el error absoluto medio de la predicción *a posteriori* para el C_{max} de $5,2 \pm 11,1$ y $5,9 \pm 10,7$ y C_{min} $0,3 \pm 4,7$ y $3,3 \pm 3,2$ mg/L. Los autores afirman que la capacidad predictiva de la C_{max} y C_{min} del método es superior a la estimación *a priori* mediante ecuaciones farmacocinéticas. Ambos métodos evidencian como la utilización de parámetros farmacocinéticos específicos de la población mejora la selección de la dosis inicial de vancomicina, a pesar de compartir con los métodos basados en nomogramas, el hecho de asumir volúmenes de distribuciones fijos y relaciones entre aclaramiento de vancomicina y aclaramiento de creatinina fijos.

Ackerman y col. (1989) comparan la predicción de las C_p obtenida mediante los métodos de dosificación *a priori* propuestos por Matzke (1984), Moellering (1981) y Lake y Petersen (1985) con la simulación obtenida de las C_p en estado estacionario a los siguientes tiempos: 1h, 3h y justo antes de la siguiente dosis de vancomicina (C_{min}), tras la perfusión de la dosis en 1 hora.

Para ello, incorporan los parámetros farmacocinéticos del modelo bicompartimental obtenidos en una población de 25 pacientes y partiendo de las dosis e intervalos posológicos deseados, generan una simulación. Dado que el método de Moellering no permite determinar el intervalo posológico directamente, las predicciones se realizan asumiendo intervalos de 6, 8, 12 y 24 horas. El método de Moellering (con $\tau=24h$) y el de Matzke generaron los valores de C_{ss} 1 y 3 h postperfusión más altos. De la misma manera, fueron ambos métodos los que generaron las estimaciones de C_{min} más bajos. El método de Moellering utilizando un intervalo posológico de 8 horas produjo las estimas menos sesgadas 1 y 3 horas tras la perfusión. El método de Lake y

Petersen y el de Moellering (con $\tau = 6h$), resultaron ser los más precisos para la predicción del C_{min} .

De forma global, el método más preciso para la C_p 1 y 3 h postperfusión y C_{min} fue el de Moellering cuando se utiliza el intervalo posológico de 6 h. Las diferencias observadas en las C_p simuladas a 1 y 3 h reflejan la sobreestimación del volumen de distribución, mientras que los valles excesivamente bajos reflejan la infravaloración del aclaramiento como consecuencia de la asunción del modelo monocompartimental que se realiza en el diseño de los nomogramas evaluados. Este efecto se amortigua en el nomograma de Moellering (diseñado para proporcionar C_{ss} de 15 $\mu g/ml$ a las 3-5 horas de la perfusión), mientras que se acentúa en el de Matzke que ha sido diseñado para permitir que las C_{min} desciendan por debajo de la CMI.

Son múltiples las comparaciones de las predicciones efectuadas mediante **ajuste bayesiano** de las concentraciones plasmáticas, que demuestran su superior capacidad predictiva.

Rodvold y col. (1989) evalúan la capacidad predictiva de las C_p de un grupo de 25 pacientes discerniendo entre las C_p extraídas en estado estacionario y las extraídas no en estado estacionario. Los autores no encuentran diferencias significativas en el sesgo o precisión de la predicción de las C_{max} cuando se realiza a partir de los parámetros poblacionales, tanto si se utilizan C_p en estado estacionario como cuando se utilizan C_p que no se encuentran en estado estacionario. Sin embargo, cuando se utiliza el método bayesiano utilizando la C_p en estado estacionario, la determinación del C_{min} , es más precisa que cuando no se retroalimentan los datos de C_p obtenidos en el paciente, o estos se retroalimentan utilizando C_p que no están en estado estacionario. Así, de forma global, se observa una marcada mejoría en la capacidad predictiva del método bayesiano cuando se incorporan las concentraciones plasmáticas propias del paciente para realizar la predicción, frente a cuando la estimación se efectúa exclusivamente en base a los parámetros farmacocinéticos poblacionales. Asimismo, la precisión en la predicción, y en menor medida la exactitud, mejoran sustancialmente cuando la predicción se efectúa a partir de concentraciones plasmáticas (C_{max} y C_{min}) obtenidas en estado estacionario.

Estos resultados son corroborados más tarde por los mismos autores (Rodvold 1994), que comparan la predicción bayesiana *a priori* de la C_{max} y C_{min} mediante el ajustado a 3 ó 5 parámetros farmacocinéticos y *a posteriori* mediante tres métodos de muestreo distintos.

Así, se estiman los parámetros farmacocinéticos: (a) *a priori* mediante técnicas bayesianas a partir de la obtención de los 5 parámetros farmacocinéticos del modelo bicompartimental (V_c , Cl ,

Cl_{nr} , k_{12} y k_{21}); y (b) *a posteriori* mediante técnicas bayesianas a partir de la obtención de 3 parámetros farmacocinéticos (fijando K_{12} y K_{21}). En la predicción bayesiana se comparan tres estrategias de muestreo distintas: a) un único valor de C_p ; b) un pico y un valle y c) tres concentraciones plasmáticas. Los autores no aprecian diferencias en la capacidad predictiva entre el modelo farmacocinético en el que tan solo se revisan tres de los cinco parámetros del modelo y los que utilizan cinco parámetros. La utilización de concentraciones plasmáticas que no se encuentran en estado estacionario tampoco mejora la capacidad predictiva. La mayor capacidad predictiva se alcanza cuando se dispone de 2 ó 3 C_p por paciente, y éstas se incorporan al algoritmo bayesiano.

II.2. FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL

La investigación en farmacocinética, inicialmente se centró en el estudio del comportamiento cinético de los fármacos a nivel individual (farmacocinética individual), limitándose la farmacocinética poblacional a simples descripciones estadísticas de los resultados obtenidos en series individuales. A medida que progresa la investigación en torno a los métodos de ajuste individualizado, surge la necesidad de caracterizar los parámetros de la población a la que pertenece el sujeto, cuantificar su variabilidad y tratar de identificar las fuentes de la misma. Así, métodos como el bayesiano, ampliamente utilizado en la práctica clínica para el ajuste posológico, requieren de los parámetros farmacocinéticos de la población a la que pertenece el sujeto. En definitiva, la farmacocinética poblacional permite caracterizar el comportamiento de los medicamentos en una población de pacientes, cuantificar la variabilidad inter e intraindividual de los parámetros y mejorar la descripción de los parámetros específicos de un paciente y por tanto la individualización posológica (Aarons 1993).

El avance experimentado en farmacocinética poblacional, ha sido posible en parte, gracias al avance informático que ha permitido, por una parte, diseñar complejos programas informáticos para aplicar los métodos de estudio necesarios y, por otra parte, satisfacer las necesidades en cuanto a ordenadores capaces de realizar los cálculos necesarios (Rodríguez Larrea 1996, I).

II.2.1. Tipos de variabilidad

Una **población** en farmacocinética se define como un grupo de individuos homogéneos en cuanto a sus características demográficas o fisiopatológicas. Los valores de los parámetros farmacocinéticos vienen dados por un valor que tipifica al grupo, que se denomina *valor típico poblacional*, así como por la medida de la dispersión asociada a dichos parámetros. La variabilidad observada en los estudios poblacionales se divide en:

a) *variabilidad interindividual* o variabilidad observada en los parámetros farmacocinéticos de los individuos que constituyen la población objeto de estudio. A su vez, la variabilidad interindividual se puede dividir en:

— *variabilidad mediada por efectos fijos*, representada por θ , que describe la influencia de los datos demográficos o fisiopatológicos en el comportamiento cinético medio de la población y que se cuantifica mediante los **parámetros de efecto fijo**.

— *variabilidad aleatoria residual interindividual*, representada por η y que describe la distribución de las desviaciones estándar de los valores de los parámetros farmacocinéticos individuales con respecto a los valores medios de la población.

b) *variabilidad intraindividual* o variabilidad observada en cada individuo, que es la suma de la:

— variabilidad relacionada con las variables independientes y cuantificada a través del modelo farmacocinético y

— *variabilidad aleatoria intraindividual*, que se representa mediante ϵ , y es la variabilidad no predicha por el modelo farmacocinético y que cuantifica la variabilidad residual. Este parámetro incluye la variabilidad cinética intraindividual, error analítico, error de especificación del modelo y error en el tiempo de muestreo (Rodríguez Larrea 1996; I).

II.2.2. Modelos farmacostatísticos

Los modelos de regresión son modelos probabilísticos que permiten predecir la respuesta cinética de un sistema biológico, tras la administración de un fármaco dentro del intervalo de

observaciones realizadas. Se trata de ecuaciones matemáticas con las que se intenta representar, lo más fielmente posible, la realidad a partir de un conjunto de datos. Los modelos de regresión están compuestos a su vez de un *modelo estructural* y de un *modelo de varianza*.

El **modelo estructural**, identifica la variabilidad que se correlaciona con las variables independientes (efectos fijos o covariables) a través de los parámetros de efecto fijo, mientras que el **modelo de varianza**, estudia la variabilidad aleatoria residual asociada a variables aleatorias (efectos aleatorios) y que se cuantifica mediante los parámetros de efecto aleatorio (Rodríguez Larrea 1996, 1). El modelo estructural, o componente sistemática, es la parte determinista del modelo: en ella se asigna *a priori* cual es la estructura esperada de la realidad, y se establece la forma de la relación entre la variable respuesta y las variables explicativas. La elección de uno u otro modelo esta influenciada por aspectos tales como el tipo de variable, ámbito de valores de las variables, posible interpretación de los parámetros del modelo y objetivo del estudio.

A **nivel individual**, considerando una serie de observaciones y_j , ya sean concentraciones en plasma, en orina o bien una medida de la respuesta (p.e. recuento de leucocitos), efectuadas en el individuo j y cuyos parámetros farmacocinéticos se representan por el vector ϕ_j , el modelo estructural y el modelo de varianza, se puede representar a través de la ecuación:

$$[\text{Ecuación II.17}] \quad y_j = f(x_j, \phi_j) + \varepsilon_j; \quad j=1, n$$

donde x_j es el vector que contiene los valores de las variables independientes del individuo j (edad, peso, sexo...), $f(x)$ es la forma matemática del modelo estructural definido previamente y ε_j es el vector del error aleatorio asociado a cada predicción o *variabilidad intraindividual*.

A **nivel poblacional**, la población de n individuos con p parámetros de efecto fijo poblacionales ϕ_j , tiene asociada una variabilidad interindividual dada por el vector η_j , que tiene dimensión p , donde Φ es el vector que contiene los parámetros farmacocinéticos del modelo y $g(x)$ es la función matemática del modelo poblacional (lineal o no lineal).

$$[\text{Ecuación II.18}] \quad \phi_j = g(x_j, \Phi) + \eta_j; \quad j=1..N$$

Así, un ejemplo frecuente de modelo estructural se representa en la ecuación:

[Ecuación II.19]

$$k_{ei} = \phi_1 + \phi_2 \times Cl_{crj}$$

donde ϕ_1 y ϕ_2 son los parámetros de efecto fijo del vector Φ , Cl_{cr} es el aclaramiento de creatinina que representa a la variable independiente del individuo j (en este caso el vector x_j consta de un sólo valor), K_{ei} es la constante de eliminación que representa a la variable dependiente y la función matemática que, en este caso particular, es una relación lineal múltiple, si bien puede adoptar cualquier otro tipo de relación no lineal más compleja. Otro ejemplo de modelo lineal sería:

[Ecuación II.20]

$$C = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2$$

este modelo se puede linealizar, computando las derivadas parciales con respecto a cada uno de los parámetros del modelo.

Así pues, el modelado de la variabilidad de los modelos de regresión poblacional tiene dos vertientes; la variabilidad asociada a las variables independientes propias del individuo (η_j) y la variabilidad residual o variabilidad no predicha por el modelo (error de la técnica analítica, la toma de muestras biológicas, etc.) que se engloban dentro del modelo de varianza intraindividual (ϵ_j). La variabilidad entre individuos o variabilidad interindividual se cuantifica a través de los parámetros de efecto fijo del modelo estructural poblacional y a través del modelo de varianza interindividual.

El **modelo de variabilidad intraindividual**, que cuantifica la variabilidad intraindividual o error aleatorio asociado a cada predicción, se representa por ϵ y se asume que:

- presenta distribución normal
- su valor medio es 0, $E(\epsilon_j)=0$
- su varianza viene dada por $\text{Var}(\epsilon_j)$

La componente aleatoria es la parte en la que interviene el azar a través del conjunto de datos que se dispone. Este componente se refiere a la desviación que los datos observados experimentan respecto al patrón establecido (componente sistémica).

En sistemas homocedásticos, la varianza es constante para cualquier valor j , y se representa mediante la ecuación:

[Ecuación II.21.]

$$CV = \frac{DE}{\bar{x}} \qquad DE = \sigma = CV \times \bar{x} \qquad \text{Var}(\epsilon_j) = \sigma^2 \qquad \sigma = \text{cte} \times x_i$$

En sistemas heterocedásticos, donde la varianza es distinta para cada valor j , el investigador ha de definir el modelo de varianza. Este puede adoptar distintas formas matemáticas y se representa por:

[Ecuación II.22.]

$$\text{Var}(\epsilon_j) = \delta^2 \cdot v(x_j, \phi, \zeta)$$

donde $v(\cdot)$ es la forma del modelo matemático de varianza, ζ es el vector de los parámetros propios del modelo de varianza y δ^2 es el factor de proporcionalidad adoptado.

El **modelo de varianza interindividual** que cuantifica la variabilidad residual de los parámetros farmacocinéticos se representa por η y se asume que presenta:

- distribución normal
- su valor medio es 0, $E(\eta_j)=0$
- su varianza es $\text{Var}(\eta_j)$ estadísticamente independiente.

II.2.3. Métodos de estudio

Los métodos de estudio poblacional se han clasificado desde el punto de vista estadístico en *métodos paramétricos* y *métodos no paramétricos*, de acuerdo con la suposición realizada acerca de la distribución de probabilidad de los parámetros. Así, *los métodos paramétricos* asumen *a priori* una distribución estadística normal o logarítmico normal. Los *métodos no paramétricos* no realizan asunción alguna acerca de la distribución de los datos, permitiendo por tanto, detectar posibles desviaciones de la normalidad tales como sesgos multimodales en la distribución o valores atípicos (*outliers*) (Jelliffe 2000).

Los métodos paramétricos se basan en el principio de los mínimos cuadrados; es decir, en que la suma de los cuadrados de las diferencias entre los valores observados y los estimados sea mínima, en tanto que los métodos no paramétricos se basan en criterios probabilísticos.

Dentro de los métodos paramétricos para la estimación de los parámetros de efecto fijo y aleatorio el método estándar en dos etapas y el método no lineal de efectos mixtos son los más utilizados: entre los métodos no paramétricos, se maneja el método de máxima expectación (Rodríguez-Larrea 1996;I).

II.2.3.1. Método estándar en dos etapas

El método estándar en dos etapas, como su nombre indica, consiste en la estimación de los parámetros farmacocinéticos en dos etapas. En una primera etapa se obtienen los parámetros farmacocinéticos individuales de los sujetos mediante regresión no lineal (RNL) por mínimos cuadrados ordinarios o ponderados (el cuadrado de la diferencia de la variable dependiente y la predicción del modelo está multiplicada por un factor que pondera la cantidad de observaciones y penaliza las observaciones con mayor error). En la segunda etapa se obtiene la tendencia central y la dispersión de los mismos mediante los métodos estadísticos descriptivos habituales (Mateu 1995).

El método estándar en dos etapas es el método más sencillo. Presenta además, la ventaja de proporcionar los parámetros de cada paciente y la posibilidad de representar gráficamente las respuestas durante el régimen posológico para comprobar la ausencia de errores en los tiempos de muestreo, dosificación o concentraciones plasmáticas. Además, permite distinguir entre la variabilidad inter e intraindividual si bien no proporciona los parámetros de efecto aleatorio.

La regresión no lineal por mínimos cuadrados ponderados es un proceso iterativo utilizado para determinar un conjunto de parámetros farmacocinéticos que minimicen la siguiente función mínima objetivo (FMO):

[Ecuación 11.23.]

$$FMO = \Phi = \sum_{i=1}^{i=N} \frac{(Cp_i - \hat{Cp}_i)^2}{\hat{\sigma}_i^2}$$

donde FMO es una expresión de la probabilidad de los parámetros dados unos datos específicos del paciente, Cp_i es la *ith* medida, \hat{Cp}_i es la *ith* concentración plasmática predicha y $\hat{\sigma}_i^2$, la varianza de la *ith* concentración predicha por el modelo asumiendo distribución normal.

Como condición para aplicar el método de regresión no lineal, el número de grados de libertad (df) ha de ser mayor o igual a 1:

[Ecuación 11.24]

$$df = N - M$$

donde N es el número de datos utilizados para el ajuste del modelo y M el número de parámetros del modelo.

Este método presenta el inconveniente de ser muy sensible a errores cometidos en la estimación de los parámetros individuales durante la primera etapa, por lo que en principio no resulta adecuado para estudiar los datos observacionales; es decir, datos procedentes de la rutina clínica, que no son obtenidos en condiciones óptimas de diseño en cuanto a número de concentraciones plasmáticas por paciente o tiempo de extracción de muestras.

En particular, el programa PKS estima la variabilidad intraindividual mediante un modelo (aditivo proporcional) según la siguiente expresión:

[Ecuación II.25.]

$$\hat{\sigma}_i = \hat{C}_{pi} \times CV + S$$

donde CV es el coeficiente de variación del ensayo y S la sensibilidad de la técnica analítica utilizada. El CV incluye no solo la variabilidad en la técnica analítica sino también la falta de especificación en el modelo farmacocinético aplicado y en los tiempos de administración y obtención de muestras biológicas.

II.2.3.2. Métodos no paramétricos

A diferencia de los métodos paramétricos, los métodos no paramétricos permiten obtener la función de densidad marginal y apreciar la presencia de distribuciones multimodales mediante la representación gráfica de la frecuencia de la función de densidad de probabilidad de cada uno de los parámetros del modelo así como la función de densidad conjunta del modelo (Bleyzac 2000, Jelliffe 2000). Las representaciones gráficas son particularmente útiles para visualizar la presencia de sujetos cuyo comportamiento difiere del resto de la población.

Además, presentan la ventaja de ser métodos en una sola etapa por lo que requieren de una única observación por individuo para poder ser aplicados.

Los métodos no paramétricos consideran los parámetros farmacocinéticos como funciones de densidad de probabilidad (FDP) discretas, obtenidas mediante un ajuste de máxima verosimilitud de manera que, inicialmente, todos los puntos del espacio paramétrico son igualmente probables. El principio de máxima verosimilitud establece que los valores de los parámetros

farmacocinéticos de un individuo que hacen más posibles los resultados observados, serán los más probables.

Los mayores inconvenientes que presentan estos métodos son:

- la complejidad teórica de su implementación
- requieren el conocimiento del polinomio del error intraindividual (ϵ) específico del centro o de la técnica analítica utilizada
- únicamente permite utilizar como descriptores el aclaramiento de creatinina y el peso corporal

La función que maximiza el algoritmo propuesto por Jelliffe & Schumitzky (1993) se representa a través de la siguiente ecuación:

[Ecuación II.26.]

$$L(F_\lambda) = \sum_{i=1}^N \log \left[\sum_{p=1}^N (y_i | \phi_\lambda) F_\lambda(\phi_p) \right]$$

donde $L(F_\lambda)$ es la probabilidad asociada a la función de densidad de probabilidad (F_λ) de los parámetros con un número de localizaciones p , menor o igual al número de individuos N .

$l_j(y_i, \phi)$ especifica el modelo estructural del proceso y el error del modelo; y_i es el vector que contiene las n_j observaciones efectuadas en el individuo y , ϕ_λ el vector de los parámetros del individuo j , y $F_\lambda(\phi_p)$ la función de densidad de probabilidad asociada a cada parámetro.

El algoritmo parte de una función de distribución en la que todas las localizaciones presentan la misma probabilidad asociada (la primera FDP es continua). Esta distribución resulta de analizar globalmente todos los datos. La función obtenida se utiliza como inicial y se vuelven a analizar los datos, de manera que en cada iteración se obtiene una FDP que es más probable que la anterior y así sucesivamente hasta alcanzar el criterio de convergencia (Rodríguez-Larrea, 1996 III).

Esta aplicación está implementada en el paquete informático USC*PACK. Previamente requiere la introducción de los datos de los pacientes en el programa PASTRX. El programa

consta de dos partes: un módulo bayesiano y el programa NPEM propiamente. En el primer módulo se incorpora el modelo estructural y los ámbitos de las estimas iniciales para los parámetros farmacocinéticos; el programa toma como valores de referencia el valor medio de este rango. En cada iteración se computa para cada paciente la máxima probabilidad a posteriori para cada parámetro, el proceso continúa hasta que la probabilidad se reduce menos que el valor asignado o se ha alcanzado el número de iteraciones marcado inicialmente (Jelliffe 1993).

El segundo módulo es el verdadero programa NPEM (*non parametric maximum expectation*). Los datos que proporciona, informan también del grado de desviación de la normalidad de los parámetros farmacocinéticos: percentil 25%, 50% (mediana) y 75%, moda *skewnes* (coeficiente de asimetría) y *kurtosis* (coeficiente de apuntamiento). En una distribución perfectamente normal el primer coeficiente toma un valor próximo a cero mientras que el coeficiente *kurtosis* tomaría un valor de tres (Dodge 1994). En el caso del coeficiente de *skewnes*, toma un valor negativo cuando la asimetría es negativa, mientras que toma un valor positivo cuando la asimetría es positiva. Además, el programa proporciona la covarianza y coeficiente de correlación entre los parámetros.

En variables asimétricas, en nuestro caso parámetros farmacocinéticos, la medida de la tendencia central la proporciona la mediana, mientras que la dispersión la proporciona la distancia entre el percentil 25% y el 75%.

Los métodos no paramétricos no permiten discernir entre la variabilidad inter e intraindividual. Por el contrario, permiten obtener no una estima puntual sino múltiples estimas, básicamente una por cada individuo. Así, el modelo no paramétrico no se representa tan solo mediante una estima puntual del parámetro (media o mediana), sino mediante una representación gráfica de una matriz de filas y columnas (Jelliffe 2000, I).

Esto permite identificar dentro de la población de estudio, subpoblaciones de pacientes de comportamiento insospechado tales como distribución bimodal (p.e. metabolizadores lentos y rápidos), sin la necesidad de incorporar covariables o descriptores y sin recurrir a las estimas bayesianas individuales como en los métodos no paramétricos. De la misma manera, también permite identificar valores atípicos.

II.2.3.3. Método no lineal de efectos mixtos

El método no lineal de efectos mixtos utiliza para la estimación de los parámetros del modelo un caso particular de la regresión no lineal: la regresión no lineal por mínimos cuadrados extendidos (ELS). La principal ventaja de este método consiste en que permite optimizar simultáneamente los parámetros del modelo, tanto los de efecto fijo como los de efecto aleatorio, así como los límites de confianza de los mismos (Beal, 1980).

El método no lineal de efectos mixtos se caracteriza porque:

- permite utilizar datos de la rutina clínica (datos observacionales).
- permite incluir en el estudio datos de individuos de los que tan sólo se dispone de una observación (en este caso no permite obtener la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos).
- es un método en una sola etapa, por lo tanto todos los datos de todos los sujetos se ajustan en una sola vez.
- pondera automáticamente las observaciones individuales en función del modelo estadístico asumido.
- permite la aplicación de múltiples regresiones para caracterizar la influencia de covariables
- se asume que los parámetros individuales presentan distribución normal o logarítmico normal.

La función objetivo se minimiza respecto a todos los parámetros del modelo, tanto los de efecto fijo como los de efecto aleatorio. El modelo se representa a través de la siguiente ecuación:

[Ecuación II.27.]

$$O_{ELS}(\Phi, \Omega, \sigma_{\epsilon}^2) = \sum_{j=1}^N \left[(y_j - y_j^*)^{-1} v_j (y_j - y_j^*) + \ln \det v_j \right]$$

donde y_j es el modelo teórico adoptado; $y_j^* = f_i(x_i, \Phi + \eta) + \varepsilon_j$ es el valor esperado de y_j , v_j^{-1} es la matriz que incluye el modelo de variabilidad inter e intraindividual.

El método permite la descripción mediante modelos de regresión de efectos mixtos (fijos y aleatorios). Los efectos fijos pueden entrar en el modelo no linealmente, pero los efectos aleatorios han de entrar linealmente. Para solucionar el problema matemático que supone la no linealidad del modelo con respecto a las observaciones, se realiza la linealización del mismo mediante la expansión hasta su primer término de las series de Taylor (Rodríguez-Larrea 1996, II).

a) Estimación de los parámetros del modelo mediante NONMEM.

Para la estimación de los parámetros farmacocinéticos mediante el método no lineal de efectos mixtos, el primer paso consiste en modelar la variabilidad inter e intraindividual asociada a cada uno de los parámetros del modelo farmacoestadístico. La selección de una u otra se decide ensayando los distintos modelos (aditivo, proporcional, exponencial y aditivo-proporcional) y seleccionando aquel para el que la FMO es mínima. De esta manera se obtiene un modelo que incluye los parámetros del modelo, y el modelo de error intraindividual que denominamos "basal" y a partir del cual se construyen las ecuaciones de regresión que relacionan las características del paciente, con los parámetros poblacionales del fármaco.

La variabilidad intraindividual (ε), sólo se puede estimar cuando se dispone de más de un valor de C_p por individuo, por lo que el diseño de estudio habrá de implicar muestreo múltiple (Ette 1993).

Según el modelo aditivo, el error residual es asumido como independiente de la C_p y por lo tanto de igual magnitud para todo el ámbito de C_p :

[Ecuación II.28]

$$C_{ij} = \hat{C}_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

donde C_{ij} es la i th (ijésima) C_p del individuo j -th. \hat{C}_{ij} es la correspondiente predicha y ϵ_{ij} son errores independientes y estadísticamente distribuidos de media 0 y varianza σ^2 (Grasela 1987).

De acuerdo con el modelo de error proporcional, el error residual depende de la C_p ; según este modelo, la varianza en torno al valor típico aumenta con el incremento de los valores del parámetro:

[Ecuación II.29]

$$C_{ij} = \hat{C}_{ij} \times \epsilon_{ij}$$

Un grado mayor de complejidad supone la representación del error como combinación de un modelo aditivo y uno proporcional (Thomson 1995):

[Ecuación II.30]

$$C_{ij} = \hat{C}_{ij} \times \epsilon_{ij} + \epsilon_{2ij}$$

El modelo exponencial de variabilidad se expresa por (Burtin 1994):

[Ecuación II.31]

$$C_{ij} = \hat{C}_{ij} \exp(\epsilon_{ij})$$

Del mismo modo, al considerar la variabilidad interindividual, de los parámetros del modelo, se asigna al valor típico poblacional, la variabilidad de acuerdo con el orden de complejidad señalado para el modelado de la variabilidad intraindividual y se representa por:

— modelo aditivo:

[Ecuación II.32]

$$P_j = \hat{P}_j + \eta_j$$

donde P_j es el parámetro poblacional del individuo j (ya sea aclaramiento corporal total, volumen de compartimento central, volumen de compartimento periférico o aclaramiento intercompartimental) y η_j la variabilidad interindividual para j th con media 0 y varianza ω_j^2 .

— modelo proporcional

[Ecuación II.33]

$$P_j = \hat{P}_j \times \eta_j$$

donde η^{Cl_j} y η^{Vd_j} representan diferencias existentes entre el verdadero Cl y Vd y el predicho para un individuo típico de la población (\hat{Cl}_j y \hat{Vd}_j). Asimismo, η^{Cl_j} y η^{Vd_j} son errores idénticos e idénticamente distribuidos de media 0 y varianza ω_{Cl}^2 y ω_{Vd}^2 (Grasela 1987).

— modelo exponencial

[Ecuación II.34]

$$P_j = \hat{P}_j \times \exp(\eta_j)$$

En ocasiones, no es posible dejar libres todos los parámetros del modelo. La obtención de una varianza interpaciente de un parámetro próxima a 0, indica que NONMEM tiene dificultades para estimarla, por lo que se fija, de manera que en estos casos no se puede obtener estimas individuales de los parámetros (Williams 1992).

La selección de uno u otro modelo se realiza en base a la función mínimo objetivo (FMO); cuando dos modelos generan la misma FMO es decir, la misma probabilidad de que los modelos sean iguales, se selecciona el más simple, por este orden: aditivo, proporcional, aditivo-proporcional y otros; potencial y exponencial. Cuando dos modelos presentan la misma FMO, se considera mejor el más simple (Thomson 1995).

La selección de un modelo que mejor ajuste los datos se realiza mediante un procedimiento "stepwise", es decir, incorporando sucesivamente los distintos parámetros que supuestamente

influyen en el modelo para posteriormente eliminarlos secuencialmente. Para comparar dos modelos, se utiliza los siguientes criterios (Fattinger 1991):

- La diferencia en la función objetivo
- Gráfico de residuales
- Error estándar
- Matriz de correlación de los parámetros estimados
- Tamaño de la varianza interindividual en los parámetros farmacocinéticos
- Magnitud del error residual

b) Análisis de covariables mediante el modelo no lineal de efectos mixtos.

Una de las ventajas del modelo no lineal de efectos mixtos frente al modelo no paramétrico, es que el primero permite analizar el efecto de cualquier variable explicativa de los parámetros de efecto fijo, mediante relaciones lineales o no lineales. Este hecho, posibilita, además, detectar interacciones entre medicamentos (Bauer 1996).

Las ecuaciones de regresión que relacionan las características de los pacientes, patologías y tratamientos se construyen utilizando las técnicas estándar de NONMEM. Inicialmente se obtiene el modelo de regresión añadiendo únicamente la información mínima. Si la diferencia entre la FMO del valor basal y el modelo que incluye el parámetro es estadísticamente significativo según una distribución χ^2 , ($\chi^2 \geq 6.6$; $p < 0.01$) el modelo de regresión que incluye el parámetro se considera el nuevo modelo de referencia y los siguientes modelos toman este nuevo valor como referencia. Cuando el proceso se completa, cada parámetro es eliminado del modelo de regresión de forma secuencial. Si la diferencia entre la valor de la FMO cambia estadísticamente, la característica del paciente permanece en el modelo, de lo contrario es eliminada. Asimismo, la bondad del ajuste de los parámetros se puede evaluar mediante (Fattinger 19991, Delgado 1997, de Hoog 1997, Valodia 1999):

- representación de los residuales
- determinación de errores estándar
- determinación de matriz de correlación de las estimas de los parámetros
- determinación de magnitud de la varianza interindividual de los parámetros farmacocinéticos
- determinación de magnitud del error residual de la variabilidad interindividual

Así, este método puede utilizarse para identificar factores que pueden influir en la disposición de los fármacos, p.e. interacción entre alprazolam e imipramina (Grasela 1987), reducción del aclaramiento de digoxina por la administración conjunta de quinidina y/o verapamilo (Bauer 1996), influencia de la edad gestacional o del peso sobre la farmacocinética de netilmicina en neonatos (Fattinger 1991).

En ocasiones es imposible discernir entre la causa que modifica los parámetros farmacocinéticos por coexistir factores de confusión. Así, Thomson y col. (1996) observan cómo en una población de pacientes neonatos, que reciben dexametasona, se produce un aumento del aclaramiento de cafeína: sin embargo, la mayoría de los pacientes que reciben dexametasona, presentan simultáneamente, displasia broncopulmonar, por lo que no es posible discernir si el aumento en el aclaramiento de cafeína se debe a la administración simultánea de dexametasona o a la patología subyacente que motiva su administración.

Por el contrario, Seay y col. (1994), en una población de 192 pacientes neonatos encuentran que el grupo de pacientes que reciben vancomicina y dopamina simultáneamente presentan aclaramientos de vancomicina inferiores, a pesar de que la utilización de dopamina incrementa el flujo renal y la tasa urinaria. Por ello, los autores proponen que la utilización de dopamina, se comporta como una covariable indicativa de la presencia de inestabilidad hemodinámica y una menor perfusión renal y que, como consecuencia reduce la eliminación de vancomicina.

La influencia de las distintas covariables, sobre los parámetros farmacocinéticos, también se pueden evaluar mediante la representación de las estimas individuales de los pacientes o los errores residuales ponderados frente a las distintas covariables. Un procedimiento preliminar consiste en seleccionar las covariables previamente mediante regresión lineal múltiple (Burtin 1994).

Las covariables se pueden incorporar como un efecto *todo o nada* (variables dicotómicas) o como variables continuas (p.e. en el caso de medicamentos, mediante la dosis o las C_p del fármaco que interactúa). Así, en la estimación de un modelo (*on-off*), todo o nada se incorpora un término $(1-D_{ij} \cdot \theta_{D_i})$, donde D_{ij} es una variable indicador que toma el valor de 1 si la C_p i -ésima del J -ésimo individuo fue obtenida cuando el individuo estaba recibiendo simultáneamente el fármaco cuya interacción se pretende evaluar. En caso contrario, adopta el valor de 0. θ_{D_i} es el incremento o decremento fraccional en el parámetro (Cl o V_d) del medicamento como consecuencia de la administración conjunta del segundo medicamento (Antal 1989, Seay 1994, Pérez 2000).

De la misma manera, la mejora en el ajuste de los datos por la inclusión del nuevo parámetro al modelo basal se evalúa a través de la diferencia del logaritmo de la probabilidad. La diferencia en el logaritmo de la probabilidad entre los dos modelos se distribuye de forma asintótica según una distribución χ^2 con grados de libertad igual al número de parámetros fijos hipotetizados (Grasela 1987).

II.2.4. Métodos bayesianos

El teorema de Bayes o de máxima probabilidad *a posteriori* es una teoría de decisión estadística que permite cuantificar la probabilidad de una proposición inicialmente y revisar la probabilidad del suceso tras la aportación de nuevas evidencias. El método bayesiano proporciona un procedimiento para combinar información previa procedente de la población (los parámetros farmacocinéticos del fármaco en la población a la que pertenece el sujeto y las desviaciones estándar de los mismos), así como información propia del paciente (las concentraciones plasmáticas del fármaco en el paciente y la desviación estándar de las mismas) (Jelliffe 1994).

La aplicación del teorema de Bayes describe la relación cuantitativa entre la probabilidad *a priori* de que un paciente presente un valor determinado de un parámetro farmacocinético antes de conocer sus C_p y la probabilidad *a posteriori* de tener tales valores después de conocer los valores analíticos.

El teorema asume distribución normal de los parámetros. Si los datos se distribuyen de forma logarítmico-normal la función objetivo sigue siendo válida siempre y cuando se sustituyan los valores de los parámetros típicos de la población y los predichos en el ajuste por sus correspondientes logaritmos neperianos y ω^2 (varianza al cuadrado de los parámetros farmacocinéticos) por la desviación estándar geométrica poblacional al cuadrado.

El paso previo a la aplicación de este método requiere la correcta selección del modelo o función matemática que relacione el régimen posológico con las concentraciones plasmáticas del fármaco frente al tiempo, así como la caracterización de los parámetros farmacocinéticos de la población a la que pertenece el sujeto.

La estimación individualizada de parámetros con este método es similar a la empleada en la regresión no lineal por mínimos cuadrados pero incluyendo en la ecuación que se minimiza, el

término que evalúa las diferencias entre los parámetros poblacionales y los estimados en el paciente. La máxima probabilidad *a posteriori* de los parámetros farmacocinéticos de cada sujeto, asumiendo distribución normal de los mismos, se alcanza minimizando la expresión:

[Ecuación 11.35.]

$$FMO = \sum_{i=1}^n \frac{(C_{p_{obs}} - C_{p_{pred}})^2}{\sigma_{C_{p_{obs}}}^2} + \sum_{k=1}^j \frac{(P_{obs} - P_{pred})^2}{\sigma_{P_{obs}}^2}$$

donde $C_{p_{obs}}$ es la *i*ésima concentración medida, $C_{p_{pred}}$ es la *i*ésima concentración predicha, P_{obs} es la media de los *kth* parámetros poblacionales, P_{pred} son los *kjh* parámetros farmacocinéticos predichos, $\sigma_{P_{obs}}^2$ es la desviación estándar de los *jth* parámetros farmacocinéticos observados y $\sigma_{C_{p_{obs}}}^2$, la varianza intraindividual de las concentraciones observadas.

Las varianzas de los parámetros farmacocinéticos y de las concentraciones plasmáticas del sujeto, proporcionan medidas de la credibilidad de ambos valores, de manera que la influencia tanto de los parámetros farmacocinéticos como de los valores de C_p en la predicción efectuada, es inversamente proporcional a la varianza de sus respectivos valores. La disponibilidad de múltiples valores de C_p , especialmente cuando estos son determinados de forma precisa, determina la calidad de la predicción efectuada, mientras que pocos valores de C_p , que a la postre, presenten una elevada desviación estándar, determina que la predicción se realice principalmente en función de los parámetros poblacionales, especialmente si estos presentan una baja desviación estándar (Jelliffe 1994).

Así pues, este método permite calcular los parámetros farmacocinéticos individuales utilizando no solo pares de valores concentración plasmática-tiempo del paciente, sino también parámetros medios del medicamento en la población, así como las varianzas intraindividuales de los valores de las concentraciones plasmáticas y las varianzas interindividuales de los parámetros farmacocinéticos.

Cuando alguno de los parámetros presenta distribución logarítmico normal, a la ecuación de bayes se añade el término:

[Ecuación 11.36]

$$\sum_{K=1}^{k=L} \frac{[\log(P_{obs}) - \log(P_{pred})]^2}{\sigma_k^2}$$

de manera que la ecuación final resultante es:

[Ecuación 11.37.]

$$FMO = \sum_{i=1}^n \frac{(C_{pobs} - C_{ppred})^2}{\sigma_{C_{pobs}}^2} + \sum_{k=1}^j \frac{(P_{obs} - P_{pred})^2}{\sigma_{P_{obs}}^2} + \sum_{K=1}^{k=L} \frac{[\log(P_{obs}) - \log(P_{pred})]^2}{\sigma_k^2}$$

donde P_{obs} es la media de los kth parámetros farmacocinéticos, P_{pred} son los kth parámetros farmacocinéticos y σ_k^2 es el coeficiente de variación de los kth parámetros farmacocinéticos asumiendo distribución logarítmico normal (Abbot 1991).

Este método presenta la ventaja de que se puede utilizar aun cuando sólo se dispone de un valor de concentración plasmática, evitando que los parámetros predichos difieran sustancialmente del comportamiento medio de la población. Cuando no existen datos de Cp del paciente, el primer término de la ecuación se anula por lo que se obtienen las predicciones *a priori*, mientras que cuando existe un elevado número de concentraciones plasmáticas, la información relativa al paciente contribuye en mayor medida al resultado final, asignandose menor peso relativo a los parámetros farmacocinéticos de la población a la que pertenece el sujeto.

El método bayesiano evita que las predicciones de los parámetros difieran significativamente de la media poblacional, minimizando el efecto de concentraciones plasmáticas erróneas. Valores elevados de la FMO indican mala calidad de los datos o una especificación incorrecta del modelo farmacocinético, aunque también puede ser el resultado de una infravaloración del error esperado en los datos; por el contrario, valores pequeños de FMO indican la bondad de los da-

tos y una selección correcta del modelo farmacocinético, aunque también puede deberse a una sobrestimación en los errores esperados en los datos.

II.2.5. Simulaciones en farmacocinética poblacional

Los estudios de simulación tienen como objetivo reproducir distintas formas de resolver una situación. Para ello se generan funciones aleatorias que produzcan los sucesos al azar pero con una frecuencia global determinada. Son de gran utilidad en el diseño experimental de los estudios prospectivos ya que permiten, entre otros, el cálculo eficiente de los parámetros farmacocinéticos determinando la influencia del número de muestras y los tiempos de muestreo sobre la información generada y así, obtener la máxima información de las muestras disponibles (Mateu 1995).

Inciardi y col. (1992) utilizan la metodología de los estudios de simulación para, a partir de unos parámetros farmacocinéticos determinados, generar valores de concentraciones plasmáticas a distintos tiempos, con diferentes modelos y parámetros farmacocinéticos. De esta manera, a partir de la media y desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos en las distintas situaciones se construye el intervalo de confianza. Como paso previo, se ha de seleccionar el modelo estructural y obtener de la bibliografía los parámetros de tendencia central y la variabilidad de los mismos. Para realizar la simulación, se generan un determinado número de pacientes con las características medias de la población en estudio, mediante un generador de números aleatorios sobre los que simular las concentraciones plasmáticas (Pérez, 1998)

Una aplicación práctica de la simulación en relación con vancomicina la realiza Burstein y col (1997), con objeto de determinar el mínimo número de concentraciones plasmáticas requeridas y el tiempo apropiado de muestreo para calcular los parámetros farmacocinéticos de vancomicina en neonatos. Los autores determinan los parámetros farmacocinéticos a partir de las C_p obtenidas 3 y 9 h tras la perfusión intermitente de vancomicina de 20mg/kg en 1 hora. Las C_p se ajustan a un modelo bicompartimental. Con los parámetros así obtenidos, se generan pares de valores C_p -tiempo y se aplican tres estrategias utilizando 2, 3 y 4 muestras respectivamente.

Todas las estrategias proporcionan estimas de aclaramiento intercompartimental y V_c (parámetros de distribución) deficientes, aun cuando las muestras se obtienen de forma temprana tras la administración. La importancia práctica de este hecho tiene escasa relevancia ya que los parámetros de eliminación son estimados correctamente. Aunque el mayor número de concen-

traciones plasmáticas reduce el sesgo y aumenta la precisión, dos muestras (0.5 h postperfusión y un valle), son suficientes para estimar los parámetros farmacocinéticos. Asimismo, si se utiliza un modelo monocompartimental, dos extracciones, la primera inmediatamente tras completar la fase distributiva y la segunda al final del intervalo de dosificación, proporcionan predicciones adecuadas.

II.2.6. Validación del modelo farmacostatístico: evaluación de la exactitud de la predicción de los parámetros de estudio.

El estudio poblacional concluye con la evaluación de la capacidad del modelo farmacostatístico, para predecir la respuesta cinética en un grupo de individuos distinto del empleado a la estimación de los parámetros.

La validación de los resultados del estudio poblacional permite valorar la calidad de las estimaciones poblacionales realizadas, y de esta forma emplearlas con un grado mínimo de seguridad en el diseño de regímenes de dosificación (Rodríguez-Larrea 1996, III).

La validación de los resultados se puede llevar a cabo:

- Prospectivamente (datos tipo I). Los estudios van dirigidos a alcanzar en cada paciente, con una probabilidad dada, una concentración plasmática dentro de un margen terapéutico.
- Retrospectivamente. Difiere del anterior en que la validación se efectúa en una población de individuos que en el pasado recibió tratamiento con el fármaco estudiado y que no participó en la construcción del modelo. En este caso, cuando el número de observaciones por individuo es igual a 1, hablaremos de datos tipo II, mientras que cuando existen dos ó más observaciones por individuo hablaremos de datos de tipo III (Vozech, 1990)

La capacidad del método para predecir los valores experimentales se denomina exactitud del método y está compuesto de **error sistemático o sesgo** que refleja la tendencia del método a determinar el valor verdadero y **precisión** que informa del grado de dispersión de las observaciones. Se considera que la exactitud del método comprende tanto la ausencia de sesgo como la precisión de la medida (Ordovás 1991).

Para la evaluación de la exactitud predictiva de dichos datos, se ha utilizado una serie de índices. Los índices empleados para evaluar el error sistemático y la precisión de los resultados son los siguientes (Sheiner 1991):

II.2.6.1. Error sistemático o sesgo

a) Error medio de predicción (\overline{EP})

[Ecuación II.38]

$$\overline{EP} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^n (Cp_{pred} - Cp_{exp})$$

donde N es el número de predicciones efectuadas, Cp_{exp} el valor experimental de la concentración plasmática y Cp_{pred} la predicción realizada. El error medio de predicción estima la magnitud del componente sistemático del error. El error de predicción y su media constan de signo y cuando los datos no están sesgados, su valor no debe diferir significativamente de cero. Este índice según algunos autores se denomina error absoluto medio de predicción o error sistemático medio (Mateu 1995).

b) Error relativo medio (\overline{ER}) o Error medio fraccional (\overline{EF})

[Ecuación II.39]

$$\overline{ER} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^n \frac{(Cp_{pred} - Cp_{exp})}{Cp_{exp}}$$

Este índice también se puede expresar como porcentaje. El \overline{EF} permite comparar resultados propios con datos procedentes de la bibliografía ya que carece de unidades (Farrow 1990).

II.2.6.2. Precisión

Los índices empleados para evaluar la precisión son: media del error absoluto de predicción (\overline{EAP}), media del cuadrado del error de predicción ($\overline{EP^2}$ ó ECM) y su raíz cuadrada ($\sqrt{\overline{EP^2}}$ ó RECM), que cuantifican la magnitud del error prescindiendo del signo. Estos índices, informan sobre el grado de dispersión de una serie de observaciones (Ordovás 1991).

a) Error absoluto medio de predicción (\overline{EAP})

[Ecuación II.40]
$$\overline{EAP} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^n |C_{p_{pred}} - C_{p_{exp}}|$$

b) Error cuadrático medio de predicción ($\overline{EP^2}$) ó ECM y su raíz cuadrada ($\sqrt{\overline{EP^2}}$ ó RECM).

[Ecuación II.41]
$$\overline{EP^2} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^n (C_{p_{pred}} - C_{p_{exp}})^2$$

[Ecuación II.42]
$$\text{RECM} = \sqrt{\overline{EP^2}} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^n (C_{p_{pred}} - C_{p_{exp}})^2}$$

c) Error absoluto medio fraccional de predicción (\overline{EAF}) (Farrow 1990)

[Ecuación II.43]

$$\overline{EAF} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^n \frac{|C_{ppred} - C_{pexp}|}{C_{pexp}}$$

En la mayoría de las ocasiones se trabaja con sistemas heterocedásticos y por lo tanto la varianza del error de predicción no es homogénea. En estos casos la asunción de una distribución normal puede provocar errores al comparar diferentes predictores mediante métodos paramétricos.

La ponderación de los errores de predicción en función de la varianza asociada, facilita la aplicación de pruebas estadísticas estándar para comparar los índices de exactitud y precisión con sus valores hipotéticos. Los índices de exactitud y de precisión ponderados se obtienen multiplicando por la inversa de la desviación estándar de la predicción realizada. Los índices resultantes, media del error de predicción ponderado (\overline{EPP}) y media del cuadrado del error de predicción ponderado ($\overline{EP^2P}$), responden a las siguientes (Rodríguez- Larrea 1996, III):

[Ecuación II.44]

$$\overline{EPP} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^n \frac{(C_{ppred} - C_{pexp})}{SD_{C_{ppred}}}$$

[Ecuación II.45]

$$\overline{EP^2P} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^n \frac{(C_{ppred} - C_{pexp})^2}{SD_{C_{ppred}}}$$

donde $SD_{C_{ppred}}$, es la desviación estándar de la concentración predicha.

Asimismo, es de utilidad determinar el ámbito de los errores estimados. Para ello se determinan los intervalos de confianza. El intervalo de confianza se construye para contener el valor verdadero del índice de una muestra de tamaño infinito con una probabilidad del 95%. Este método no es aplicable cuando el error no pertenece a una distribución normal.

[Ecuación 11.46]

$$\left[\bar{x} - t_{0.975}(N-1)EE_{\bar{x}} \right]$$
$$\left[\bar{x} + t_{0.975}(N-1)EE_{\bar{x}} \right]$$

donde \bar{x} es la media de la muestra, $t_{0.975}(N-1)$ es el percentil 97.5% de una distribución normal con N-1 grados de libertad y $EE_{\bar{x}}$ es el error estándar de la media de la muestra (Sheiner 1981).

III. PACIENTES Y TRATAMIENTOS

El estudio responde a un diseño de cohortes retrospectivo y se llevó a cabo en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Dr Peset. Los pacientes incluidos forman parte de la población de pacientes adultos tratados con vancomicina y para los que el médico intensivista responsable de su cuidado había solicitado la determinación de niveles plasmáticos como parte de la rutina clínica.

La población de estudio la conforman 50 individuos cuyos datos farmacocinéticos han sido obtenidos de las hojas de monitorización farmacoterapéutica (Figura III.1) utilizadas en la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Dr Peset entre 1994 y 1998.

III.1. Distribución de la población de estudio

Los pacientes fueron divididos en dos poblaciones. La población A, constituida por 30 (60%) pacientes (234 concentraciones plasmáticas) que fueron monitorizados durante el período comprendido entre 1994 y 1995 y la población B (40%), monitorizados durante el período transcurrido entre 1996 y 1998, determinándose un total de 103 concentraciones plasmáticas.

III.2. Covariables recopiladas

Para el análisis de la covariables predictoras se recopiló información relativa a los parámetros antropométricos, clínicos, analíticos y terapéuticos.

III.2.1. Parámetros antropométricos

Los parámetros antropométricos recopilados fueron:

- Talla referida en centímetros
- Peso real referido en kilogramos
- Peso corporal magro en kilogramos según la ecuación de Peck (Abbotbase Phamacokinetic System, 1991).

[Ecuación III.1]

$$\text{(Mujeres >18 años)} \quad PCM = -111,621 + (9,235 \times T)$$

$$\text{(Varones >18 años)} \quad PCM = -130,736 + (10,322 \times T)$$

donde PCM es el peso corporal magro y T la talla en centímetros.

III.2.2. Parámetros clínicos

En relación con las características clínicas de los pacientes, se recopiló la siguiente información:

- Diagnóstico que motiva el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos
- Comorbilidad que presenta el paciente al ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos
- Evolución diaria y complicaciones que desarrolla el paciente durante su ingreso en la unidad
- Temperatura, diuresis y balance hídrico.

III.2.3. Parámetros analíticos

En relación con los parámetros analíticos la información recogida fue la siguiente:

- Cultivos realizados, microorganismos aislados, sensibilidad frente a vancomicina de los microorganismos aislados y concentración mínima inhibitoria (CMI) cuando se dispone.
- Parámetros hematológicos:
 - Leucocitos
 - Neutrófilos
 - Hematocrito
 - Hemostasia y coagulación, Índice de Quick e INR.
- Parámetros bioquímicos determinados en plasma:
 - Creatinina
 - Urea
 - Proteínas totales
 - Albúmina
- Parámetros indicativos de funcionalidad hepática: transaminasas (GOT ó AST y GPT ó ALT), gamma glutaril transferasa (γ GT), fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina total y directa.

La evaluación del grado de disfunción hepática se ha realizado de acuerdo con los criterios de la OMS para los pacientes oncológicos (Miller 1981).

Tabla III.1. Clasificación de los distintos grados de insuficiencia hepática según la escala de la OMS.

Parámetro/ Grado	0	1	2	3	4
Bilirrubina	0.1-1 mg/dl	-	<1.5	1.5-3	>3
GOT / GPT(*)	0-35 U/L	≤ 2.5× N	2.6-5.0 ×N	5.1-20.0×N	>20.0 ×N
Fosfatasa alcalina	30-120 U/L	≤ 2.5× N	2.6-5.0 ×N	5.1-20.0×N	>20.0 ×N
Evaluación clínica	-	-		Precoma	Coma hepático

(*) GOT: glutaril oxalacetato transaminasa; GPT: glutaril piruvato transaminasa; N: valor normal

A efectos prácticos, dado el reducido número de pacientes incluidos, el grado de toxicidad hepática se ha agrupado en dos niveles: *nivel 0* –función hepática normal o moderadamente afectada – se corresponde con los grados 0, 1 y 2 de la OMS, en tanto que el *nivel 1* agrupa los niveles 3 y 4 de la OMS y se correspondería con deterioro grave de la función hepática.

Para la valoración del grado de 4 de toxicidad hepática de la OMS se ha evaluado la presencia de colestasis, descenso del tiempo de protrombina y encefalopatía hepática caracterizada por asterixis y temblor y valor de amoniaco en sangre si se encontraba disponible.

III.2.4. Parámetros farmacoterapéuticos.

Se ha recopilado la información referente a los tratamientos administrados concurrentemente agrupados como:

- Inotropos
- Antibióticos
- Antifúngicos
- Nutrición parenteral
- Nutrición enteral
- Analgésicos-sedantes
- Relajantes musculares
- Expansores plasmáticos
- Diuréticos
- Antiarrítmicos

III.2.5. Periodicidad de la recogida de datos

En el Servicio de Cuidados Intensivos se realizan de forma rutinaria tres determinaciones diarias de parámetros bioquímicos básicos, creatinina, urea, proteínas plasmáticas, electrolitos, hemograma y coagulación. En el presente estudio se ha seleccionado el valor correspondiente a la bioquímica y hemograma realizados a las 8:00 h, sin tener en consideración otro criterio que la aleatoriedad.

La tabla III.2. resume la periodicidad de los parámetros recopilados.

Tabla III.2. Periodicidad de la recogida de datos antropométricos, clínicos, analíticos y terapéuticos (entre paréntesis se indican los valores normales de los parámetros bioquímicos y hematológicos) (Balcells 1991).

	Parámetro	Periodicidad
Antropométrico		
	Peso corporal total (kg)	Al inicio del tratamiento
	Peso corporal magro (kg)	Al inicio del tratamiento
	Talla (cm)	Al inicio del tratamiento
Clínico		
	Diagnóstico y comorbilidades	Al inicio del tratamiento
	Evolución y complicaciones	Diario
	Temperatura	Diario
	Diuresis	Diario
	Balance	Diario
Hemograma		
	Leucocitos (4.000-11.000/mm ³)	Diario
	Neutrófilos (1.000-7.000/mm ³)	Diario
	Hematocrito(47±5%V; 42±5% M)	Diario
Bioquímicos		
	Creatinina (0.5-1.3 mg/dL)	Diario
	Urea (20-40 mg/dL)	Diario
	Proteínas (6.0-8.0 g/dL)	Diario

Tabla III.2. Periodicidad de la recogida de datos antropométricos, clínicos, analíticos y terapéuticos (entre paréntesis se indican los valores normales de los parámetros bioquímicos y hematológicos) (Balcells 1991).

	Parámetro	Periodicidad
	Álbumina (3.5-5.5 g/dL)	Diario
	GOT (0-35 U/L)	2-3 veces por semana
	GPT (0-35 U/L)	2-3 veces por semana
	FA (30-120 U/L)	2-3 veces por semana
	γ GT (0-30 U/L)	2-3 veces por semana
	Bilirrubina total (0.1-1mg/dL)	2-3 veces por semana
Farmacoterapéuticos	Medicamentos administrados	Diaria

IV. MÉTODO

El estudio se ha desarrollado diferenciando los tres aspectos siguientes:

1. Utilización de medicamentos en la población (poblaciones A y B).
2. Análisis farmacocinético poblacional de la población A
3. Validación de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en la población A con la población B

IV.1. Estudio de utilización de vancomicina

El estudio de utilización de vancomicina se ha realizado analizando la población A y la población B por separado. La separación en el tiempo de los dos grupos poblacionales, entre 1994 y 1995 (población A) y entre 1996 y 1998 (población B), coincide con la implementación entre 1995 y 1996 de los criterios para monitorización de vancomicina que aparecen en la tabla II.10

(figura IV.1.)

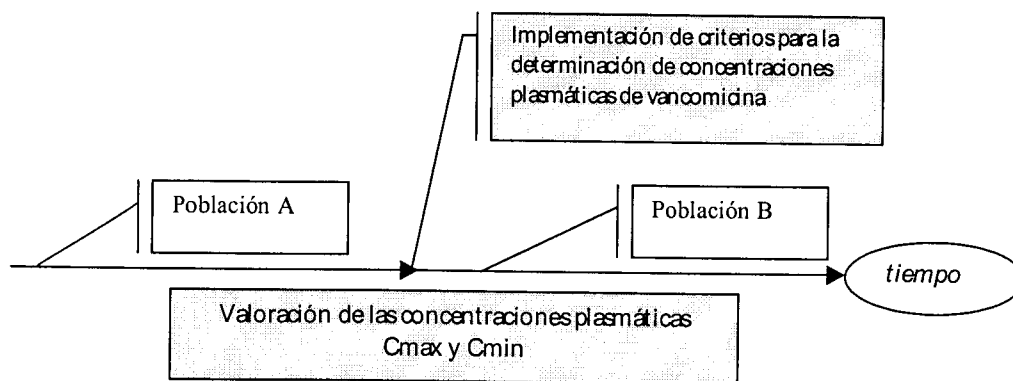


Figura IV.1. Cronograma de las actividades del estudio de utilización de medicamentos

IV.2. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión adoptados tanto para los pacientes como para las concentraciones plasmáticas fueron los siguientes:

a) Pacientes

- adultos mayores de 18 años
- sospecha de infección o infección documentada que requirió tratamiento con vancomicina

b) Concentraciones plasmáticas

- monitorización farmacocinética de las concentraciones plasmáticas en situación de estado estacionario.
- tiempos de perfusión IV de vancomicina y tiempos de extracción de las muestras de sangre perfectamente documentados.

IV.3. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión de los pacientes y de las concentraciones plasmáticas fueron los siguientes:

a) Pacientes

- presencia de insuficiencia renal aguda o crónica que precisase técnicas de depuración extrarrenal para el mantenimiento de la homeostasis (hemodiálisis, hemofiltración, hemodiálisis arteriovenosa continua, hemodiálisis venovenosa continua).

No se ha considerado criterio de exclusión de los pacientes la presencia de función renal inestable, definida ésta como una oscilación en el valor de creatinina sérica a lo largo del tratamiento superior a 0.5mg/dL (Cimino 1987, Ryback 1990).

b) Concentraciones plasmáticas

- concentraciones plasmáticas que no se encontrasen en situación de estado estacionario.

No se ha considerado criterio de exclusión la presencia de concentraciones potencialmente tóxicas de vancomicina, entendiéndose como tales concentraciones plasmáticas mínimas superiores a 10 mg/L o concentraciones plasmáticas máximas superiores a 40 mg/L.

IV.4. Análisis Farmacocinético Poblacional

El estudio de la variabilidad en la respuesta farmacocinética de la población, se ha dividido en cuatro etapas: diseño del estudio, selección del modelo farmacostatístico, estimación de los parámetros farmacocinéticos de efecto fijo y de efecto aleatorio mediante los métodos de estudio seleccionados y finalmente validación del método (Rodríguez 1996, I).

IV.4.1. Diseño del estudio

El diseño del estudio se muestra de manera esquemática en la figura IV.2.

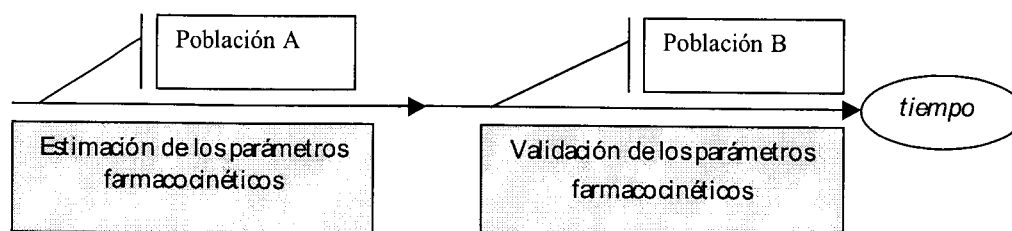


Figura IV.2. Cronograma del procedimiento para el análisis farmacocinético poblacional.

IV.4.1.1. Extracción de las muestras de sangre

La administración de vancomicina se realizó en perfusión intravenosa intermitente de 0.5-1 h diluida en 100-250 ml de cloruro sódico 0.9%. La extracción de las muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas máximas se realizó entre 0.5-1 h tras finalizar la perfusión IV de vancomicina. Las concentraciones plasmáticas mínimas se extrajeron entre 5-30 minutos antes de la administración de vancomicina.

Los tiempos de extracción de las muestras así como los tiempos de inicio y fin de la perfusión IV del antibiótico, fueron realizados por el personal de enfermería de cuidados críticos y verificados por el farmacéutico de la Unidad de Farmacocinética Clínica.

IV.4.1.2. Técnica analítica

Las muestras de sangre extraídas para la determinación de vancomicina, se remitieron en tubos con anticoagulante EDTA a la Unidad de Farmacocinética Clínica, donde fueron centrifugadas para la separación del plasma y análisis inmediato.

Las concentraciones plasmáticas se analizaron mediante el ensayo de inmunofluorescencia de luz polarizada (FPIA), sistema TDx-FLx (TDx-FLx de Abbot Diagnostics®). El límite de sensibilidad de la técnica analítica empleada es de 2,0 mg/L, la precisión del ensayo es inferior al 6% (Abbot 1991).

IV.4.1.3. Valoración del modelo de error

El modelo de error del ensayo fue establecido, entre otros motivos, para conocer con mayor precisión la función de distribución de densidad de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos, cuando se usan los métodos no paramétricos. Las desviaciones estándar (DE) que afectan a las concentraciones plasmáticas en el ámbito de valores de la técnica, cuantifican la variabilidad cometida en la determinación experimental del ensayo.

Las ecuaciones polinómicas que relacionan la DE y las concentraciones plasmáticas establecidas fueron las siguientes:

Tabla IV.1. Ecuaciones polinómicas evaluadas para la determinación del error de la técnica analítica

Nº	Ecuación
1	$DE = p_1$
2	$DE = p_1 + p_2 \times Cp$
3	$DE = p_1 \times Cp$
4	$DE = p_1 + p_2 \times Cp^2$
5	$DE = p_1 \times Cp^2$
6	$DE = p_1 \times Cp + p_2 \times Cp^2$
7	$DE = p_1 + p_2 \times Cp + p_3 \times Cp^2$

donde DE es la desviación estándar de la media de las concentraciones plasmáticas determinadas, Cp la concentración plasmática evaluada y p_n , los sucesivos parámetros del modelo.

Los criterios de selección del modelo adoptados fueron los siguientes (Pérez 1994, Casabó 1993):

- a) Criterio Akaike (AIC)
- b) Suma de cuadrados residuales (SS)

IV.4.1.4. Selección de la ecuación para la estimación del aclaramiento de creatinina.

Dado que, en la mayoría de los pacientes se carece del valor del aclaramiento de creatinina, se ha optado por su estimación de forma indirecta a partir del valor de la creatinina sérica.

La bibliografía proporciona distintas ecuaciones que difieren en cuanto a la relación entre edad, peso y valor de creatinina sérica, de manera que el valor del aclaramiento de creatinina vendrá condicionado por la ecuación seleccionada. Así se ha evaluado la predicción de las concentraciones plasmática efectuada utilizando distintas ecuaciones para la estimación del aclaramiento de creatinina (Wu 1997). Las ecuaciones evaluadas han sido:

1. Cockroft - Gault basada en el peso corporal total (PCT)

[Ecuación IV.1.]
hombres:

$$Cl_{cr} = \frac{PCT \times (140 - edad)}{Cr \times 72};$$

[Ecuación IV.2.]
mujeres:

$$Cl_{cr} = 0,85 \times \frac{PCT \times (140 - edad)}{Cr \times 72}$$

donde Cl_{cr} es el aclaramiento de creatinina en mL/min, la edad se expresa en años; PCT es el peso corporal total y PCM es el peso corporal magro; Cr es la creatinina sérica en mg/dL;

2. Cockroft - Gault basada en el peso corporal magro (PCM)

[Ecuación IV.3]

Hombres:

$$Cl_{cr} = \frac{PCM \times (140 - edad)}{Cr \times 72};$$

[Ecuación IV.4.]

Mujeres:

$$Cl_{cr} = 0,85 \times \frac{PCM \times (140 - edad)}{Cr \times 72}$$

3. Jelliffe

[Ecuación IV.5.]

Hombres:

$$Cl_{cr} = \frac{98 - 0,8 \times (edad - 20)}{Cr}$$

[Ecuación IV.6.]

Mujeres:

$$Cl_{cr} = 0,9 \times \frac{98 - 0,8 \times (edad - 20)}{Cr}$$

4. Jelliffe & Jelliffe

[Ecuación IV.7.]

$$Cl_{cr} = \frac{P_C - V \times (Cr_1 - Cr_2) \times 100ml / dl}{Cr \times 1440min / 24h}$$

donde P_c es producción de creatinina en mg/24h; $P_c = P \times [1 - 0,03 \times Cr]$, P es la tasa de producción de creatinina, que en hombres es; $P = (mg/24h)[29,3 - 0,203 \times edad] \times PCM$ y en mujeres $P = (mg/24h)[25,3 - 0,175 \times edad] \times PCM$. $V = 0,4 \times PCM$.

5. Siersback – Nielsen

[Ecuación IV.8.] Hombres:

$$Cl_{cr} = \frac{(29,3 - 0,203 \times edad) \times PCM \times 100ml / dl}{Cr \times 1440min / 24h}$$

[Ecuación IV.9.] Mujeres:

$$Cl_{cr} = \frac{(25,3 - 0,175 \times edad) \times PCM \times 100ml / dl}{Cr \times 1440min / 24h}$$

6. Chiou & Hsu

[Ecuación IV.10.]

$$Cl_{cr} = \frac{2 \times P \times 100ml / dl}{(Cr_1 + Cr_2) \times 1440min / 24h} + \frac{2 \times V \times (Cr_1 - Cr_2) \times 100ml / dl}{(Cr_1 + Cr_2) \times t} - K_{nr} \times V$$

donde P es la tasa de producción de creatinina en mg/kg/día, que toma el valor en hombres de; $P = [28 - (0,2 \times edad)]$ mg/kg/día y en mujeres, $P = [28 - (0,2 \times edad) \times 0,8]$ mg/kg/día; $V = 0,6$ L/kg y $K_{nr} \times V = 2,86 \times 10^{-2}$ mL/min/kg. Cr_1 y Cr_2 son el primer y segundo valor de la concentración sérica de creatinina en mg/dL; y finalmente, t es el tiempo en minutos transcurrido entre Cr_1 y Cr_2 .

IV.4.1.5. Incremento y reducción mínima de dosis

La monitorización terapéutica se define como la estrategia que permite establecer regímenes posológicos para un paciente a través de la medida de las concentraciones plasmáticas del medicamento. Para que la monitorización de fármacos sea útil en clínica, la técnica disponible ha de ser precisa, exacta y encontrarse fácilmente disponible para su utilización. Además, se exige que la técnica analítica produzca resultados dentro de la *tolerancia clínica* del ensayo, es decir, que el error analítico sea aceptable para ser utilizado en la práctica (Radomski 1998).

Dos parámetros definen el error analítico de la técnica, la exactitud y la precisión. La exactitud hace referencia al grado de divergencia entre el valor estimado y el valor real, y se cuantifica a través del sesgo (diferencia entre el valor experimental y el valor real). La precisión describe el grado de dispersión de los valores alrededor de la media, y se expresa numéricamente a través de la desviación estándar o el coeficiente de variación.

Un parámetro que informa de ambos aspectos es el **error total del ensayo (TE)**, definido como:

[Ecuación IV.11]

$$TE = \text{sesgo} + 2 \times DE$$

El valor de TE ha de ser inferior a la variación máxima aceptada basada en los requerimientos de los pacientes; es decir, la técnica analítica ha de ser tal que se garantice que cualquier cambio en la concentración plasmática se debe al ajuste efectuado en la dosificación y no a la variabilidad inherente a la técnica analítica.

Para la técnica analítica utilizada en la presente memoria (inmunofluorescencia de luz polarizada -TDxFLx-), en la práctica, solo se valora su precisión (CV%), mientras que no se dispone de información acerca del sesgo, por ello, se ha utilizado como indicador de la tolerancia clínica el coeficiente de variación.

Con objeto de determinar el incremento y decremento de dosis mínimo de vancomicina en el grupo de pacientes críticos, se ha realizado un estudio de simulación para determinar los valores de concentración plasmática máxima y mínima que se obtendrían con incrementos y reducciones de dosis de 100 y 250 mg de vancomicina.

Para realizar la simulación, se generó una población de 1000 pacientes, con características demográficas (sexo y edad), antropométricas (peso) y clínicas (aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento con vancomicina, de acuerdo con la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal magro) similares a la población de estudio. Con este fin, se utilizó el programa *Glaxo-C-4 Study Design Plan*[®]. Para las variables edad, sexo y peso los individuos se generan de acuerdo con una distribución normal. Para generar los valores de creatinina sérica, se ha

asumido distribución logarítmico-normal, para evitar valores negativos del aclaramiento de creatinina.

Se ha empleado el modelo farmacocinético bicompartimental abierto con administración de vancomicina en perfusión intravenosa de 1 h. El aclaramiento de vancomicina se ha estimado dependiente del aclaramiento de creatinina y volumen de distribución dependiente del PCM. Los parámetros farmacocinéticos implementados en NONMEM para generar estimaciones se han obtenido de la bibliografía: $V_c=0,21$ L/kg, $K_{12}=1,12$ h⁻¹ $K_{21}=0,48$ h⁻¹ $Cl=0,05$ mL/min/kg y pendiente de la recta del aclaramiento en relación con el aclaramiento de creatinina de 0.75 (Abbot 1991).

Se simularon las C_p máxima y mínima en estado estacionario tras la administración de tres dosis de vancomicina de 1000 mg c/12h, 900 mg/12h, 1100mg/12, 750 mg/12 y 1250 mg/12h.

La estimación de los valores de concentración plasmática máxima y mínima, para cada uno de los sujetos simulados, en cada uno de los tres grupos, se ha realizado mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados extendidos (programa NONMEM versión V).

IV.4.2. Selección del modelo farmacocinético

Para determinar el modelo farmacocinético que mejor refleja la evolución del fármaco en el organismo, los pares de valores concentraciones plasmáticas – tiempo de la población A, se ajustaron primero a un modelo monocompartimental y seguidamente a un modelo bicompartimental mediante:

- a) regresión no lineal, utilizando el programa *Abbottbase Pharmacokinetic System*[®]
- b) el método no lineal de efectos mixtos implementado en el programa NONMEM, utilizando las siguientes subrutinas:
 - modelo monocompartimental: ADVAN1, TRANS2 que proporcionan el volumen de distribución (V_d) y el aclaramiento total del fármaco (CL)
 - modelo bicompartimental: ADVAN3, TRANS4 que proporcionan los valores de volumen de distribución del compartimento central (V_1), aclaramiento total (CL), aclaramiento intercompartimental (Q) y volumen de distribución del compartimento periférico (V_2), a partir de los cuales se determina las constantes intercompartimentales k_{12} y k_{21} .

El ajuste de ambos modelos se realizó fijando la variabilidad interindividual y permitiendo variar la intraindividual. La selección del modelo se determinó en base a la Función Mínima Objetivo (FMO). Se consideró significativa, y por lo tanto que los pares de valores concentración plasmática-tiempo se ajustan mejor a un determinado modelo, una diferencia en la FMO entre ambos modelos superior a 6,6 que de acuerdo con una distribución χ^2 con 1 grado de libertad, se corresponde con un valor de $p < 0,01$.

En ambos casos se realizó el análisis de los residuales en cuanto a su distribución, magnitud y variabilidad.

IV.4.3. Estimación de los parámetros farmacocinéticos

Para la estimación de los parámetros farmacocinéticos de vancomicina, se utilizaron los valores de concentración plasmática de la población A.

El modelo farmacocinético seleccionado para realizar el ajuste de las C_p , responde a la ecuación farmacocinética de la administración en perfusión intravenosa intermitente de fármacos cuya cinética se ajusta a un modelo bicompartimental (ecuaciones II.1. a II.3.). Además, se ha establecido una relación lineal entre aclaramiento de vancomicina y aclaramiento de creatinina, de acuerdo a la ecuación IV.12:

[Ecuación IV.12]

$$Cl_t = Cl_{nr} + p \cdot Cl_{cr}$$

donde Cl_t es el aclaramiento total del fármaco, Cl_{nr} es el aclaramiento no renal, el coeficiente p es la pendiente de la recta que relaciona el aclaramiento de vancomicina con el aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}).

La estimación de los parámetros poblacionales (tendencia central y variabilidad) se ha llevado a cabo mediante los tres métodos de estimación descritos en el apartado II.2.3: método estándar en dos etapas, método no paramétrico y método no lineal de efectos mixtos:

- A.) *Método estándar en dos etapas.* Los programas informáticos utilizados para la implementación del método fueron:
- PKS® (*Abbotbase Pharmacokinetic System*) versión 1.10, seleccionando como algoritmo para minimizar la función objetivo el algoritmo de gradiente de Marquard-Levenberg.
 - WinNonlin® versión 1.0. Como algoritmo para minimizar la función objetivo el algoritmo de gradiente de Marquard-Levenberg.
- B.) *Método no paramétrico de máxima expectación.* El programa utilizado para su implementación es el NPEM (*Non Parametric Expectation Maximization*) versión 2.17 *University of Southern California (Los Angeles U.S.A.)*. El programa precisa la introducción previa de datos en el programa PASTRX. El programa incorpora el algoritmo de Mallet para el análisis de los datos de acuerdo con el criterio de máxima probabilidad.
- C.) *Método no lineal de efectos mixtos.* El método está implementado en el programa NONMEM (*Nonlinear Mixed Effects Modeling*) versión V. Todos los análisis poblacionales se realizaron utilizando el método de estimación de aproximación de primer orden (FO). Los parámetros finales fueron estimados mediante el método condicional de estimación de primer orden (FOCE).

IV.4.3.1. Identificación de covariables predictoras

La identificación de covariables predictoras, se ha realizado mediante dos procedimientos distintos:

Como variables independientes se han analizado las variables que no se modifican a lo largo del tratamiento del paciente con vancomicina:

A) variables categóricas

- sexo
- resultado en el paciente (alta vs exitus)
- presencia de insuficiencia hepática

B) Variables continuas

- Peso corporal total (PCT) (en kg)
- Peso corporal magro (PCM) (en kg)
- Duración del tratamiento (días)
- Estancia (días)
- Edad (años)
- Estatura (centímetros)
- Dosis acumulada (gramos) y dosis acumulada por kg de peso corporal total del paciente (miligramos/kg)
- Aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento con vancomicina según la ecuación de Cockcroft-Gault en función del peso corporal magro (mL/min).

- a) Las variables que no se modifican a lo largo del tratamiento con vancomicina (p.e. edad, peso) fueron analizadas utilizando técnicas de regresión lineal múltiple y mediante el método no lineal de efectos mixtos.
- b) Las variables que se modifican a lo largo del tratamiento con vancomicina (p.e. parámetros bioquímicos: aclaramiento de creatinina, hematocrito), o parámetros clínicos (temperatura corporal o tratamientos concurrentes), se analizaron mediante el método no lineal de efectos mixtos.

Para la identificación de las covariables predictoras mediante el modelo no lineal de efectos mixtos (NONMEM), se partió del modelo básico que incluye la variabilidad interindividual, variabilidad intraindividual y como covariables predictoras únicamente el aclaramiento de creatinina del paciente y el peso corporal. Las características antropométricas, fisiopatológicas y medicamentos concomitantes, que potencialmente influyen en la disposición de vancomicina, fueron añadidos de forma secuencial al modelo básico. Los criterios de inclusión de las variables en el modelo han sido:

- disminución de la FMO superior o igual a 6,6 puntos (χ^2 gl=1, $p<0.05$).
- evolución del error y modificación cuantitativa en el error o varianza de los datos (Thomson 1995)

Además, el proceso de selección de las covariables que pueden llegar a formar parte del modelo final, se ha llevado a cabo de forma intuitiva en base a datos aportados en la bibliografía. De hecho, la selección del modelo estructural tiene un fuerte componente subjetivo, por lo

que se ha considerado, además, la operatividad en la práctica del modelo; es decir, debe de captar el comportamiento de la realidad y ser útil a efectos prácticos.

IV.4.4. Validación de los parámetros

Con el fin de evaluar la fiabilidad de las predicciones de los modelos finales establecidos con la población A, se seleccionaron veinte pacientes pertenecientes al grupo posterior al establecimiento de los criterios para la monitorización de vancomicina (población B) con los valores de C_{max} y C_{min} correspondientes a la misma administración (apartado III.3.). La elección de los pacientes integrantes del grupo de validación fue aleatoria.

Para la estimación de la exactitud de la predicción de los distintos modelos de regresión estimados para los parámetros farmacocinéticos de vancomicina se aplicaron las ecuaciones descritas por la teoría de predicción formulada por Sheiner y Beal (1981). De acuerdo con dicha teoría, la exactitud es la combinación de dos términos: el error sistemático y la precisión. La presencia de error sistemático o sesgo en la estimación se evaluó mediante el *error medio de predicción* (EP) y mediante el *error relativo* (ER). La precisión en la medida se estimó mediante el *error absoluto medio de predicción* (EAM), el *error cuadrático medio de predicción* (ECM) y la *raíz del error cuadrático medio* (RECM).

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales y la variabilidad interindividual generados mediante los tres métodos de estimación se incorporaron en el programa PKS[®] y se utilizaron para la predicción bayesiana:

- a) de los valores de C_{max} y C_{min} , a partir únicamente de los valores poblacionales de los parámetros farmacocinéticos (**predicción a priori**).
- b) del valor de C_{max} a partir de un único valor de C_{min} conocido (**predicción a posteriori**).

Para cada uno de los parámetros de la teoría de errores se ha determinado:

- el diagrama de cajas que proporciona información acerca de los valores atípicos;
- parámetros de tendencia central, media, mediana desviación estándar e intervalo de confianza de 95% y su representación gráfica.
- Análisis de la normalidad de las distribuciones y prueba de homogeneidad de varianzas
- Contraste paramétrico o no paramétrico de los valores obtenidos

IV.5. Análisis estadístico

El nivel de significación estadística se fijó en un nivel de confianza del 95% que se corresponde con un α de 0.05. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión v 6.1.2. para Windows.

En la estadística descriptiva se ha utilizado:

- a) medidas de tendencia central:
 - medias, para variables de distribución normal
 - mediana, para variables de distribución no normal
- b) medidas de dispersión:
 - desviación estándar o típica (DE)
 - varianza (DE)²
 - distancia entre el percentil 25% y 75%.

La presencia de **valores atípicos** o "**outliers**", fuera de los límites predefinidos, se establecieron mediante los diagramas de cajas. Se consideraron valores atípicos aquellos valores que distan de la caja entre 1.5 y 3 longitudes de caja desde el borde superior o inferior, siendo la longitud de la caja el intervalo intercuartílico (25% al 75%) (Abraira 1991). También se ha identificado la presencia de **valores extremos**, es decir valores superiores a tres longitudes de caja desde el borde superior o inferior de la caja.

IV.5.1. Normalidad de la distribución

El requisito previo a la comparación de las medias mediante métodos paramétricos es que las mismas presenten distribución normal o de Gauss y que las varianzas sean homogéneas. Para ello, previo a la aplicación de las pruebas estadísticas, se ha contrastado la distribución de la variable mediante la prueba de **Z** de **Kolmogorov-Smirnov**. Esta prueba compara la distribución acumulada de la muestra, con la que se obtendría en el supuesto de que ésta siguiese la ley normal.

Este procedimiento se utiliza para contrastar la hipótesis nula de que una muestra procede de una población en la que la variable está distribuida según la distribución normal. Así, cuando

la p del estadístico de Kolmogorov-Smirnov es > 0.05 , se cumple la hipótesis nula (H_0), o lo que es lo mismo, la distribución de la variable no difiere de la normalidad, mientras que si se cumple la hipótesis alternativa (H_1), la distribución de la variable difiere de la distribución normal y no se pueden utilizar pruebas paramétricas (Alvarez 1995).

Otros parámetros que informan de la normalidad de la distribución son los coeficientes de apuntamiento (*kurtosis*) y de asimetría (*skewness*); el primero toma un valor próximo a 3 cuando la distribución es normal y el segundo un valor próximo a 0 (Dodge 1994).

IV.5.2. Homogeneidad de varianzas

El segundo requisito para la aplicación de pruebas paramétricas consiste en que las varianzas de las variables a comparar sean homogéneas para cualquier valor que tome la variable (homocedasticidad). En caso contrario, es decir, si existen diferencias en las varianzas de las variables a estudio, se dice que las varianzas son heterocedásticas y no se pueden utilizar pruebas paramétricas. Existen varias pruebas para contrastar la distribución de las varianzas entre las que se citan la de Levene o de Barrell (Abraira 1996).

En la presente memoria utilizaremos la **prueba de Levene**, de manera que cuando la prueba arroja un valor de $p > 0.05$, se cumple la hipótesis nula (H_0) y las desviaciones típicas o las varianzas son homogéneas, mientras que si $p < 0.05$ se cumple la hipótesis alternativa (H_1) y se considera que las varianzas no son homogéneas.

IV.5.3. Pruebas paramétricos vs no paramétricas

En la comparación de dos medias se exige que la variable siga una distribución normal, y que las poblaciones presenten varianzas homogéneas. Pero ocurre frecuentemente que en la investigación las muestras son pequeñas y estos requisitos no se cumplen. En estos casos, se recurre a las **pruebas no paramétricas** en las que no se especifican las condiciones acerca de los parámetros de normalidad y homogeneidad de la población de donde se extrajo la muestra y nos permiten comparar grupos en los que las variables son sometidas a una escala ordinal. En general, son menos potentes que las pruebas paramétricas.

IV.5.4. Métodos univariantes

IV.5.4.1. Pruebas de comparación entre dos medias

a) Pruebas paramétricas

Cuando se confirma la distribución normal y homogeneidad de las varianzas de las dos variables a estudio, se aplica la prueba **t de Student** bilateral, es decir, se pretende contrastar la presencia de diferencias entre las dos medias. Las pruebas unilaterales se aplican cuando se desea probar que una de las medias es mayor o menor. La utilización de estas pruebas es menos frecuente.

b) Pruebas no paramétricas

La **prueba de Wilcoxon** es un procedimiento no paramétrico que se utiliza con dos muestras relacionadas para contrastar la hipótesis de que las medias de las dos variables no difieren. No hace supuestos sobre las formas de las distribuciones de las dos variables. Esta prueba tiene en cuenta la información sobre la magnitud de las diferencias dentro de los pares de valores y asigna más peso a los pares que presentan mayores diferencias que a los pares que presentan diferencias pequeñas, ignorando su signo. El estadístico de contraste se basa en los valores absolutos de las distancias entre las dos variables (Altman 1991).

La prueba de **U de Mann-Whitney** es la alternativa no paramétrica a la prueba *t de Student* para dos muestras independientes. Esta prueba contrasta si dos grupos independientes han sido tomados de una misma población. La hipótesis nula, H_0 , consistirá en que las dos muestras proceden de una misma población, mientras que la confirmación de la hipótesis alternativa, H_1 , significará que no proceden de la misma población. El procedimiento que emplea consiste en ordenar de menor a mayor los casos de ambas muestras como si se tratase de una sola muestra, asignando un rango a cada caso, con la norma de que si hay dos o más valores de la variable iguales, se asigna como rango el valor de la media de los rangos que tendrían si fueran diferentes. El estadístico de contraste U es la suma de los rangos de cada grupo. Para contrastar la H_0 se toma el de menor valor y se compara con los valores de U tabulados. Si el valor estimado es menor que el valor tabulado, podemos concluir que existen diferencias entre ambas medias (Altman 1991, Netter 1993).

IV.5.4.2. Pruebas de comparación entre dos proporciones

Para la comparación de dos proporciones se utiliza la prueba de χ^2 (Chi-cuadrado), siendo la chi-cuadrado de Pearson la forma más utilizada. Se trata de un estadístico utilizado para verificar la hipótesis de que las variables de filas y columnas son independientes. En el caso de tablas de contingencia en las que cualquiera de las celdas tenga un valor esperado menor que 1 o si más de un 20% de los valores esperados de las tablas de contingencia tienen valores esperados menores que 5, se aplica la prueba exacta de Fischer. Algunos autores recomiendan la aplicación de la corrección de Yates para las tablas 2x2 para hacer la prueba más conservadora (Dawson 1993).

IV.5.4.3. Relación entre dos variables cuantitativas: correlación y regresión.

Las técnicas de correlación y regresión permiten analizar la relación entre pares de valores de dos variables cuantitativas, una dependiente (y), y otra independiente, (x). Esta prueba ajusta los datos de un modelo lineal minimizando la suma de cuadrados de los residuales de la recta ajustada (Armitage 1992).

El coeficiente de **correlación de Pearson**, r , es una medida del grado de asociación lineal entre dos variables. Su valor oscila entre -1 (relación negativa perfecta) y +1 (relación positiva perfecta). Es decir, se considera que dos variables están totalmente correlacionadas cuando los puntos se alinean perfectamente sobre una recta. Un valor de 0 indica que no existe relación lineal alguna (Altman 1991).

Por otra parte, las técnicas de **regresión** intentan hallar una función que explique la relación entre dos variables cuantitativas. El primer paso consiste en determinar el tipo de función matemática que explica la relación entre las variables x e y , y cuya forma más sencilla es la ecuación de una recta:

[Ecuación IV.13]
$$y = a + b \cdot x$$

en la que a es una constante que corresponde a la ordenada en el origen y b es la pendiente de la recta.

El criterio de ajuste, permite decidir qué recta es la que mejor se adapta al conjunto de los puntos experimentales. El criterio más utilizado es el de los mínimos cuadrados, que es el que busca hacer mínima la suma de los cuadrados de la diferencias entre los valores experimentales de y , y aquellos que se obtendrían mediante la función definida, \hat{y} , (residuales):

[Ecuación IV.14.]

$$\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$$

El coeficiente r es más apropiado en casos de dos variables aleatorias, mientras que se utiliza la regresión lineal en el caso de una variable aleatoria y otra diseñada.

Un aspecto a considerar previamente es la necesaria normalidad de la variable dependiente en el caso de la regresión, o de ambas variables en el caso de la correlación. También es posible estudiar más de dos variables así como otro tipo de relaciones lineales y no lineales.

IV.5.4.4. Analisis de la varianza

a) Pruebas paramétricas

Cuando las medias a comparar proceden de muestras que reúnen las condiciones de normalidad y homocedasticidad se utiliza el **análisis de la varianza** (ANOVA). El análisis de varianza de un factor contrasta la hipótesis nula de que las K medias de una variable dependiente cuantitativa son iguales en K grupos independientes de casos definidos por una sola variable de agrupación (Neter 1993).

El análisis de la varianza pretende determinar si realmente existe una variación sistemática debida a la variable de agrupación (variación entre grupos), superior a la variación residual (variación asociada a cada observación individual o variación intragrupos).

No obstante, la vulneración del supuesto de normalidad no afecta excesivamente al valor p del grado de significación obtenida porque la prueba es muy robusta, es decir, no se afecta en

gran medida por la presencia de valores extremos o atípicos. Asimismo, la falta de homogeneidad de varianzas sólo afecta de forma importante al valor de p del grado de significación cuando los grupos tienen diferente tamaño. Por esta razón se ha aplicado este análisis paramétrico en todos los casos, al margen de la aplicación de una prueba no paramétrica (Climente 1997).

Cuando a partir del ANOVA se rechaza la hipótesis nula, se comparan los pares de medidas con objeto de encontrar los grupos que han producido esta significación, es decir, los grupos que tienen valores significativamente diferentes de la media. Entre estas pruebas se encuentran, la prueba de diferencia mínima significativa (LSD), de Bonferroni, de Duncan, de Student-Newman-Keuls, diferencia significativa de Tukey, Tukey b, o la de Scheffé que se considera la más conservadora.

b) Pruebas no paramétricas

Si se incumplen las condiciones de normalidad y/o homocedasticidad se puede recurrir al análisis de varianza no paramétrico o prueba de **Kruskal-Wallis**. La prueba de Kruskal-Wallis es el equivalente al ANOVA paramétrico cuando las variables a comparar no se ajustan a la normalidad.

El estadístico H de Kruskal-Wallis contrasta si la distribución de la variable dependiente es la misma en los K grupos. Los casos de los grupos se ordenan en series simples, sustituyendo cada observación por su rango, y se calcula la suma de los rangos para cada grupo (Alvarez Cáceres 1995).

Las comparaciones posteriores entre pares de variables se realiza mediante la **prueba de Wilcoxon** (Dawson-Saunders 1990).

IV.5.5. Métodos multivariantes.

IV.5.5.1. Regresión lineal múltiple

La regresión lineal múltiple (RLM) conlleva la explicación de una variable continua en función de variables discretas y continuas. El procedimiento utilizado en la RLM es una extensión de la regresión lineal simple (Netter 1993, Abaira 1996).

La regresión múltiple permite:

- Explorar un conjunto de posibles variables explicativas (covariables o variables independientes) y determinar su importancia en la predicción de una determinada variable dependiente (en nuestro caso, un parámetro farmacocinético)
- Construir un índice pronóstico para predecir el resultado a partir de un conjunto de variables explicativas.
- Detectar interacciones entre dos o más covariables explicativas.

El modelo general de regresión responde a la ecuación:

[Ecuación IV.15.]

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_\alpha x_\alpha + f(x_{k+1}, \dots, x_n)$$

donde Y es la variable dependiente, $x = (x_1 \dots x_\alpha)$ son las variables explicativas (variables independientes) del modelo, β son los coeficientes del modelo y $f(x_{k+1}, \dots, x_n)$ las variables que afectan al modelo pero que no son incluidas, y que representa la discrepancia entre la modelización y la variabilidad en la variable respuesta no explicada por el modelo. Este término se atribuye a la falta de linealidad, variables no incluidas etc, presenta distribución normal de media 0 y varianza constante (σ^2) (también se representa con la notación ϵ) (Netter 1993).

La estimación de los parámetros a partir de la muestra se realiza minimizando la suma de cuadrados de los residuales (SSE). El método consiste en minimizar la expresión:

[Ecuación IV.16.]

$$SSE = \sum_{i=1}^{i=N} (y_i - \hat{y}_i)^2$$

donde SSE representa la variabilidad residual o error intraindividual. Los residuales representan la parte no explicada por la ecuación de regresión. Además, la representación de los residuales permite obtener información adicional acerca del modelo. Así, si al representarlos, no se distribuyen de forma aleatoria indica que aún existe información que se puede extraer de los mismos.

Además:

[Ecuación IV.17.] $SST = SSR + SSE$

$$\sum_{i=1}^{i=N} (y_i - \bar{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^{i=N} (\hat{y}_i - \bar{y}_i)^2 + \sum_{i=1}^{i=N} (y_i - \hat{y}_i)^2$$

donde SST es la suma de cuadrados total SSR la suma de cuadrados del modelo.

Los residuales vienen dados por la expresión:

[Ecuación IV.18.] $(y_i - \hat{y}_i)$

mientras que los residuales tipificados vienen dados por la ecuación:

[Ecuación IV.19.]
$$\frac{(y_i - \hat{y}_i)}{\sqrt{\text{var}(y_i - \hat{y}_i)}}$$

y se caracteriza porque tienen media 0 y desviación típica igual a 1.

Mediante regresión múltiple, el efecto de las variables explicativas sobre las variables dependientes es aditivo, y los parámetros del modelo miden el incremento de la función por unidad de cambio de cada variable explicativa, manteniendo constante el resto de los efectos. La regresión múltiple lineal asume:

- La distribución de la función es normal, o lo que es lo mismo, la distribución de los residuales es normal (prueba de Durbin-Watson)
- La varianza es constante y no depende de las variables explicativas (homocedasticidad).
- No existe correlación entre las variables explicativas (ausencia de multicolinealidad o inde-

pendencia de variables). La multicolinealidad se puede detectar a través de la matriz de correlaciones de las variables explicativas. La matriz de correlación de Pearson, que presenta los coeficientes de correlación simple entre variables explicativas, informa acerca de la correlación entre variables explicativas. La presencia de este efecto se traduce en un aumento del error estándar de los estimadores de los parámetros.

La regresión lineal proporciona:

- Los coeficientes de regresión de las variables (β), cuyo signo informa del sentido de la relación, y su valor de la proporción de variabilidad explicada por la variable, es decir, lo que cambia la variable dependiente, cuando aumenta en una unidad la variable explicativa, manteniéndose las demás constantes.
- Contraste de la bondad de ajuste del modelo completo F , análogo a la t del ANOVA sigue una distribución F de Snédécór que responde a la expresión:

[Ecuación IV.20.]
$$F = \frac{MSR}{MSE}$$

donde MSR es el cuadrado medio de la regresión (suma de cuadrados ponderados por los grados de libertad) y MSE el cuadrado medio de los residuales.

- **R^2 o coeficiente de determinación múltiple** que es el cociente entre la suma de cuadrados de la regresión y la suma de cuadrados total. Explica la proporción de la suma de cuadrados explicada por la regresión y que se puede interpretar como el cuadrado del coeficiente de correlación simple, toma un valor $0 \leq R^2 \leq 1$ y se define por la expresión:

[Ecuación IV.21.]
$$R^2 = \frac{SSR}{SST}$$

- La raíz cuadrada de R^2 , **R , o coeficiente de correlación múltiple**, es análogo al cuadrado del coeficiente de correlación simple. Conviene también considerar la magnitud de R en tér-

menos de variación explicada: valores menores de 0.10 (proporción de variación explicada menor de 0.01) generalmente se consideran despreciables, valores entre 0.1 y 0.3 (proporción de variación explicada menor de 0.09) se consideran pequeños, valores entre 0.3 y 0.5 (proporción de variación explicada menor de 0.25) se consideran medios y valores mayores de 0.50 (proporción de variación explicada mayor de 0.25) se consideran grandes (Abraira 1996).

En la presente memoria de tesis doctoral se ha realizado la inclusión de los parámetros de forma secuencial, seguida por su exclusión secuencial hasta completar el modelo definitivo (*método "stepwise"*). Como criterio de inclusión, se ha seleccionado un grado de significación del estadístico F (análisis de varianza de la regresión) inferior a 0.05, mientras que para la exclusión se ha determinado que p sea inferior a 0.01.

IV.5.5.2. Regresión logística.

La regresión logística es una técnica multivariante que permite identificar los factores de riesgo asociados a una determinada enfermedad. En la regresión logística, la variable respuesta es una variable categórica, mientras que las variables explicativas pueden ser categóricas o continuas. En definitiva, el objetivo es la estimación de la probabilidad de sufrir un evento (p.e. una enfermedad) dado que se está expuesto a una combinación de factores (Hosmer & Lemeshow 1989).

El modelo estructural viene dado por la ecuación:

[Ecuación IV.22.]
$$P\left(Y = 1 / x_1, \dots, x_k\right) = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 y_1 + \dots + \beta_k y_k)}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 y_1 + \dots + \beta_k y_k)}}$$

donde $P\left(Y = 1 / x_1, \dots, x_k\right)$ es la probabilidad condicional de que la enfermedad, Y se presente, x_1, \dots, x_k son un conjunto de covariables que pueden influir en la probabilidad de tener o no tener la enfermedad, β son los coeficientes de regresión logística, e Y el vector de las variables independientes.

Se define la "Odds" (OR) como el cociente entre la probabilidad de tener la enfermedad y la probabilidad de no tener la enfermedad:

[Ecuación IV.23.] $Odds = \frac{P(Y = 1)}{1 - P(Y = 1)}$; o bien,

[Ecuación IV.24.]

$$\ln(Odds) = \ln\left(\frac{P(Y = 1)}{1 - P(Y = 1)}\right) = \beta_0 + \beta_1 y_1 + \dots + \beta_k y_k$$

de manera que se cumple que el coeficiente β del modelo es el logaritmo neperiano del OR de la relación entre enfermedad y exposición:

El método presenta una serie de características que lo diferencian de la regresión lineal múltiple:

- No precisa suposiciones sobre la distribución de las variables.
- El método de estimación es por máxima verosimilitud, es decir, la bondad del ajustado viene dada por un criterio probabilístico. La función de verosimilitud representa la probabilidad de obtener los datos observados en nuestra muestra, como una función de las variables explicativas.
- Los efectos de las variables explicativas sobre la variable respuesta son de tipo multiplicativo
- Los coeficientes de las variables independientes β , representan la tasa de cambio del logaritmo por unidad de cambio en la variable independiente.

[Ecuación IV.25.] $e^\beta = OR$

La bondad del ajuste se contrasta mediante tres alternativas: prueba de Wald, prueba de razón de verosimilitud y prueba de puntaje o score-test (Pérez-Hoyos 1996).

El **estadístico de Wald** contrasta la hipótesis nula de si el coeficiente β de la ecuación es igual a 0 ($H_0; \beta = 0$). Se calcula dividiendo β por su error estándar. Valores superiores a 2 se corresponden con un nivel de significación de $p < 0.05$ e informa del grado de significación de las variables independientes en el modelo de regresión.

[Ecuación IV.26]
$$W_j = \frac{\hat{\beta}_j}{\hat{SE}(\hat{\beta}_j)}$$

El **score-test** valora el cociente entre la primera y la segunda derivada del logaritmo de la verosimilitud en $\beta=0$. El resultado se compara con una chi-cuadrado con un grado de libertad.

La última forma de evaluar si la variable exposición aporta información sobre la probabilidad de tener la enfermedad, consiste en construir una prueba basada en la verosimilitud. Para ello se calcula cuál es la lejanía o discrepancia que hay entre el modelo ajustado con la variable exposición y el modelo. La comparación entre dos modelos sucesivos se realiza a través del **estadístico G** o razón de verosimilitud. Este estadístico presenta distribución χ^2 con p grados de libertad, siendo p el número de variables explicativas incluidas en el modelo.

[Ecuación IV.27]
$$G = -2 \times \ln \left(\frac{\hat{L}_2}{\hat{L}_1} \right)$$

donde el cociente $\frac{\hat{L}_2}{\hat{L}_1}$ es la razón de verosimilitud entre el modelo ajustado y el modelo saturado, siendo la función de verosimilitud:

[Ecuación IV.28]

$$L(\beta) = \frac{\prod_{l=1}^m e^{(\beta_0 + \beta_1 x_{1l} + \dots + \beta_{1\alpha} x_{l\alpha})}}{\prod_{l=1}^m (1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 x_{1l} + \dots + \beta_{1\alpha} x_{l\alpha})})}$$

Si G no es significativo indica que no son necesarias más variables en el modelo, mientras que si G es significativo indica que el modelo ajustado se aleja del saturado y hace falta más información para explicar la variación de la exposición entre los casos y los controles.

Existen diversos métodos para la construcción del modelo cuyo objetivo es conseguir el modelo con menor número de variables y mejor ajuste. Los métodos estadísticos habituales son los métodos hacia delante (*forward*), hacia atrás (*backward*) o adelante-atrás (*forward-stepwise*), atrás-adelante (*backward-stepwise*). Los criterios de selección del modelo son los expuestos anteriormente. Una vez ajustado el modelo óptimo con los efectos principales de cada variable, se introducen los términos de interacción entre las variables que aporten nueva información y que tengan plausibilidad biológica.

En la regresión logística se puede trabajar con dos tipos de verosimilitud: condicional y no condicional. En esta memoria, trabajaremos con el método condicional por ser el habitual para el tratamiento de los datos retrospectivos.

IV.5.5.3. Regresión de Cox

La **regresión de Cox o modelo de riesgos proporcionales** es la técnica de análisis multivariante para los estudios de supervivencia. Se utiliza para estudiar la relación entre el tiempo transcurrido hasta un suceso y un conjunto de variables independientes (Armitage 1991).

La regresión de Cox constituye, junto con las tablas de mortalidad y de Kaplan-Meier, las técnicas de análisis que se emplean cuando la variable dependiente es una función del tiempo.

El procedimiento de modelado es análogo al expuesto para la regresión logística. La ecuación del modelo viene dada por la expresión:

[Ecuación IV.29]

$$\lambda(t, x) = \lambda_0(t) e^{(\beta_0 x_0 + \dots + \beta_k x_k)}$$

donde $\lambda(t, x)$ es la función de riesgo, o probabilidad instantánea de morir en un instante t , dado que se ha llegado hasta ese instante, y que es proporcional entre los distintos valores de las covariables. $\lambda_0(t)$ es una función del tiempo e independiente de las variables explicativas. $x = (x_1, \dots, x_k)$ es el conjunto de variables explicativas o factores de riesgo, variables confundentes o interacciones. Finalmente $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_k)$ es el conjunto de parámetros del modelo que serán estimados.

El modelo no requiere suposiciones distribucionales sobre las variables. El efecto sobre las covariables es multiplicativo, (aditivo cuando se trabaja con el logaritmo de la función de riesgo) este efecto se traduce en un incremento proporcional de la función de riesgo asociada a un incremento de las variables explicativas para cada tiempo t .

Los coeficientes β del modelo de regresión miden el incremento en el logaritmo de la función de riesgo ajustado por el resto de variables (cuando el resto de las variables permanecen constantes), por unidad de incremento en x . De forma análoga a la regresión logística, los parámetros miden riesgos relativos.

[Ecuación IV.30]

$$e^\beta = RR$$

IV.5.6. Análisis de supervivencia.

Para llevar a cabo el análisis de supervivencia es necesario tener definido para cada individuo el instante de origen (inicio del tratamiento con vancomicina), el instante en el que se produce el evento (recuperación del valor de los leucocitos o neutrofilos) y por tanto el tiempo transcurrido entre ambos.

Con frecuencia no todos los individuos disponen de todos los datos, bien porque se ha producido una pérdida en el seguimiento o bien porque el estudio ha finalizado antes de que se produjera el suceso. A este tipo de observaciones se les llama **censuradas**. La única información disponible en estos casos es el tiempo transcurrido libre del evento, desde el origen hasta el momento de la censura. La forma de resumir los datos provenientes del análisis de supervivencia es la que se denomina función o curva de supervivencia. La función asociada representa la probabilidad de que el tiempo de supervivencia T sea mayor que t (tiempo desde el origen al evento) $S(t) = P(T > t)$. Esta función vale 1 al inicio y se aproxima a 0 a medida que el tiempo se acerca a infinito.

Una función esencial del análisis de supervivencia es la tasa de peligro o riesgo instantáneo. Esta función denominada $h(t)$ representa la probabilidad instantánea de que un individuo fallezca en un instante t habiendo sobrevivido hasta ese instante.

Para obtener una estimación sobre cualquiera de las funciones relacionadas con el análisis de supervivencia se pueden utilizar dos tipos de aproximaciones: distribución de la variable T paramétrica (se asume distribución exponencial, log-normal o de Weibull, que asume el mismo papel que la distribución normal en el estadística tradicional) o bien no paramétrica (no se asume ninguna distribución de la variable T); esta última es la más utilizada en el análisis de supervivencia (Pérez Hoyos 1997).

Dentro de los métodos no paramétricos se suele utilizar el estimador de Kaplan-Meier. El estimador de Kaplan -Meier es el estimador máximo-verosimil de la función de supervivencia. Asume que los elementos censurados siguen la misma pauta que los que se han seguido.

[Ecuación IV.31]

$$S(t_i) = \prod_{\text{nocensura}} \left(1 - \frac{d_i}{r_i} \right)$$

Una manera intuitiva de **comparar dos curvas de supervivencia** consiste en dibujar ambas curvas en el mismo gráfico y observar si se superponen. Si en la estimación de las curvas se ha efectuado el método de Kaplan-Meier y las diferencias son proporcionales en todos los instantes del tiempo se utiliza el test llamado *log-rank*. Si se asume que el cociente de las tasas de peli-

gros es contante a lo largo del tiempo, es decir que el riesgo relativo instantáneo de fallecer es el mismo al inicio que al final del seguimiento, se puede aplicar el test de log-rang, que no es más que la prueba de Mantel-Haenszel generalizada que se utiliza en el análisis estratificado, aplicado al análisis de supervivencia. Cuando no se asume que el riesgo relativo instantáneo sea constante y por ejemplo, hay mayores diferencias al inicio que se atenúan con el paso del tiempo, no es apropiado utilizar el test log-rank y deben utilizarse test de los denominados de la clase Tarone-Ware.

V. RESULTADOS

La población objeto de estudio, constituida por 50 pacientes adultos ingresados en el Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Dr Peset de Valencia ha sido dividida en dos subgrupos. La población A (n=30), formada por pacientes monitorizados por la Unidad de Farmacocinética previo a la implantación de criterios para la monitorización de vancomicina, se ha utilizado para el análisis farmacocinético de los pares de valores concentración plasmática-tiempo y, la población B (n=20), posterior a la implantación de dichos criterios, ha permitido la validación del modelo farmacostatístico obtenido en la población A.

V.1. Estudio de utilización de vancomicina

V.1.1. Características antropométricas y analíticas.

En la tabla V.1 se muestran las características demográficas (sexo y edad) y antropométricas peso corporal total (PCT), peso corporal magro según la ecuación de Peck (PCM) (ecuación III.1) y talla para la población A.

Tabla V.1. Características antropométricas y demográficas. Población A.

Paciente	Sexo	Edad (años)	PCT (kg)	PCM (kg)	Talla (cm)
1	M	72	60	50,10	155
2	V	26	65	64,20	170
3	V	77	75	64,20	170
4	M	58	50	46,90	150
5	V	49	75	64,20	170
6	V	62	95	68,00	175
7	V	77	75	64,20	170
8	V	74	70	70,00	180
9	M	54	85	50,10	155
10	V	54	65	60,60	165
11	V	71	65	60,60	165
12	V	64	75	64,20	170
13	V	75	75	64,20	170
14	V	77	70	70,00	180
15	M	68	70	53,40	160
16	M	73	110	53,40	160
17	V	18	80	66,40	178
18	M	49	50	46,90	150
19	M	71	70	56,60	165
20	M	65	85	53,40	160
21	V	74	80	64,20	170
22	V	74	60	60,00	170
23	V	72	70	64,20	170
24	M	72	112	50,10	155
25	M	67	90	53,40	160
26	V	61	80	70,00	178
27	V	23	75	60,60	165
28	M	26	70	58,60	168
29	V	26	130	70,00	178
30	V	67	80	67,90	175

La tabla V.2. muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov para las variables indicadas en la tabla V.1.

Tabla V.2. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para las variables edad, peso corporal total, peso corporal magro y talla. Población A.

Variable	Z de Komogorov-Smirnov	p	Normalidad
Edad	0.174	0.021	no
PCM	0.140	0.137	si
PCT	0.127	>0.20	si
Talla	0.123	>0.20	si

En la tabla V.3 se muestran las características demográficas (sexo y edad) y antropométricas, peso corporal total (PCT), peso corporal magro según la ecuación de Peck (PCM) (ecuación III.1) y talla para la población B.

Tabla V.3. Características antropométricas y demográficas. Población B.

Paciente	Sexo	Edad (años)	PCT (kg)	PCM (kg)	Talla (cm)
1	V	45	75	66	172
2	V	67	70	70	175
3	V	42	50	50	168
4	V	77	75	64	170
5	V	59	55	51	152
6	V	48	85	71	180
7	V	64	65	64	170
8	V	40	70	68	175
9	V	76	85	68	175
10	V	75	75	64	170
11	V	32	40	40	147
12	V	47	70	63	168
13	M	69	70	47	150
14	V	67	70	64	170
15	V	78	78	68	175
16	V	53	75	61	166
17	V	61	70	63	168

Tabla V.3. Características antropométricas y demográficas. Población B.

Paciente	Sexo	Edad (años)	PCT (kg)	PCM (kg)	Talla (cm)
18	V	56	80	68	175
19	M	66	70	50	155
20	M	81	95	57	165

La tabla V.4. muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov para las variables indicadas en la tabla V.3.

Tabla V.4. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para las variables edad, peso corporal total, peso corporal magro y talla. Población B.

Variable	Z de Komogorov-Smirnov	P	Normalidad
Edad	0.102	>0.20	si
PCM	0.157	>0.20	si
PCT	0.127	>0.20	si
Talla	0.126	>0.20	si

En la tabla V.5. se presenta el estadístico de Levene para contrastar la homogeneidad de las varianzas y se comparan las características demográficas y antropométricas de las dos poblaciones en estudio.

Tabla V.5. Media, desviación estándar (entre paréntesis), coeficiente de variación, valor máximo y mínimo y mediana de las características demográficas y antropométricas. Poblaciones A y B. ⁽¹⁾

	A n=30	B n=20	Prueba de Levene (p)	p
Sexo	M: 11(37%) V: 19 (63%)	M: 3 (15%) V: 17 (85%)	-	>0.05
Edad	67.00 (20.50) - [18 , 77]	60.15 (14.28) 23.7% [32 , 81]	0.768 (0.385)	>0.05 ⁽¹⁾

Tabla V.5. Media, desviación estándar (entre paréntesis), coeficiente de variación, valor máximo y mínimo y mediana de las características demográficas y antropométricas. Poblaciones A y B. ⁽¹⁾

	A n=30	B n=20	Prueba de Levene (p)	p
PCM	60.44 (7.08) [46.9, 70] 62.44	60.85 (8.70) [40, 71] 64.00	0.758 (0.388)	>0.05
PCT	75.00 (12.50) - [50, 130]	71.15 (12.27) [40-95] 70.00	1.355 (0.250)	>0.05
Talla	166.9 (8.58) [150,180] 170.00	167.30 (9.21) [147-175] 170.00	0.004 (0.948)	>0.05

⁽¹⁾ para las variables que presentan distribución no normal se muestra la mediana y el ámbito intercuartílico (entre paréntesis el máximo y mínimo); ^(*) U de Mann-Whitney.

En la tabla V.6. se muestra de funcionalismo renal al inicio del tratamiento con vancomicina mediante el aclaramiento de creatinina determinado según la ecuación de Cocroft y Gault, utilizando para su estimación el peso corporal total (ecuación IV.1. y IV.2.). Asimismo, en la figura V.1. se muestra el histograma de frecuencias con la curva de normalidad de la variable aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento con vancomicina para ambas poblaciones.

Tabla V.6. Aclaramiento de creatinina (mL/min) al inicio del tratamiento con vancomicina. Poblaciones A y B. ⁽¹⁾

Paciente	Cl _{cr} inicial ^(*) (mL/min)	
	Población A	Población B
1	53.75	98.46
2	55.72	29.35
3	42.76	110.86
4	45.15	42.76
5	105.92	81.01
6	21.95	50.72
7	46.57	55.72
8	74.76	42
9	56.38	56.54
10	42.41	88.26

Tabla V.6. Aclaramiento de creatinina (mL/min) al inicio del tratamiento con vancomicina. Poblaciones A y B.⁽¹⁾

Paciente	Cl _{cr} inicial ^(*) (mL/min)	
	Población A	Población B
11	57.88	120
12	88.42	77.27
13	105.92	65.22
14	62.99	77.07
15	120	51.7
16	32.1	97.46
17	120	72.83
18	100.24	38.36
19	73.67	61.43
20	51.59	80.28
21	30.57	
22	80.99	
23	52.28	
24	61.45	
25	43.39	
26	51.24	
27	120	
28	120	
29	120	
30	25.4	

(*) según la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal total.

(1) cuando el aclaramiento de creatinina estimado supera 120 mL/min, se ha adoptado por criterio éste valor

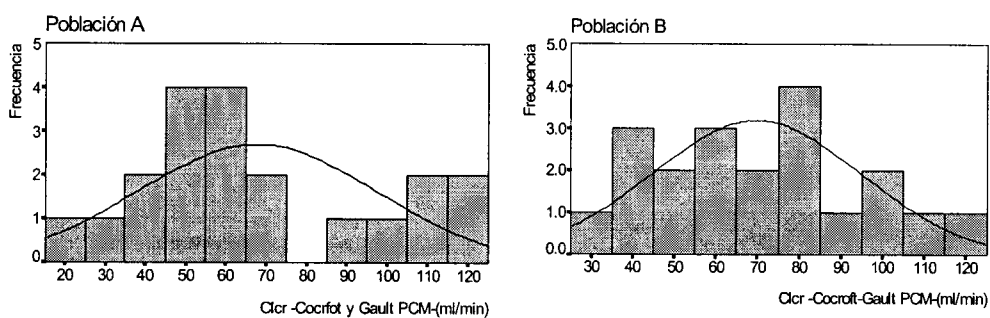


Figura V.1. Aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento con vancomicina. Poblaciones A y B.

La tabla V.7. muestra la estadística descriptiva del aclaramiento de creatinina inicial en las poblaciones A y B.

Tabla V.7. Media, desviación estándar e intervalo de confianza del aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento. Poblaciones A y B.

	Población	n	Media (mL/min)	DE (mL/min)	IC95% (mL/min)
Cl_{cr} inicial	A	30	68.45	32.17	56.4, 80.46
	B	20	69.85	24.89	58.22, 81.51

La tabla V.8. muestra los resultados de la aplicación de la prueba de Kolmogorov-Smirnov al aclaramiento al inicio del tratamiento con vancomicina en las poblaciones A y B.

Asimismo, la prueba de Levene para el aclaramiento de creatinina inicial muestra que las varianzas son homogéneas (estadístico de Levene 2.357, $p > 0.05$).

Tabla V.8. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para el aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento con vancomicina. Poblaciones A y B.

	Población	Z de Kolmogorov -Smirnov	p	Homogeneidad
Cl_{cr} inicial (mL/min)	A	0.133	0.184	si
	B	0.080	>0.200	si

La tabla V.9. compara el aclaramiento de creatinina estimado según la ecuación de Cockcroft-Gault en función del peso corporal total al inicio del tratamiento con vancomicina en las poblaciones A y B. Como se puede apreciar, ambas poblaciones constituyen un grupo homogéneo en cuanto al funcionalismo renal.

Tabla V.9. Comparación del aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento con vancomicina. Poblaciones A y B.

	Población	n	Media (mL/min)	t Student	p
Cl _{cr} inicial (mL/min)	A	30	68.45	0.028	0.87
	B	20	69.85		

V.1.2. Características clínicas.

La población objeto de estudio, constituye un grupo heterogéneo en cuanto a los diagnósticos que motivan el ingreso y a la presencia de comorbilidad. Las tablas V.10 y V.11 recogen el diagnóstico principal de los pacientes y la presencia de comorbilidad respectivamente al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos de la población A.

Tabla V.10. Diagnóstico principal al ingreso en UCI. Población A

Pte	Diagnóstico principal	Diagnóstico CIE-9
1	Parada cardiorrespiratoria de origen desconocido	415 Enfermedad cardiorrespiratoria aguda
2	Encefalopatía anoxo-isquémica por sobredosis de opiáceos	349.82 Encefalopatía tóxica
3	Insuficiencia respiratoria aguda por Edema Agudo de Pulmón	518.4 Edema agudo de pulmón sin especificar
4	Parada cardiorrespiratoria por Edema Agudo de Pulmón	415 Enfermedad cardipulmonar aguda
5	Control postoperatorio de suboclusión intestino delgado por bezoar	560.3 Impactación intestinal
6	Control postoperatorio de perforación de asa intestinal por eventración incarcerada. Peritonitis fecaloidea	560.3 Perforación intestinal
7	Control postoperatorio Hemicolectomía. Peritonitis fecaloidea	153 Hemicolectomía
8	Control postoperatorio neoplasia de cardias infiltrada	151.0 Neo maligna de cardias
9	Pancreatitis aguda necrohemorrágica	577.0 Pancreatitis aguda
10	Control postoperatorio extirpación absceso subfrénico tras nefrectomía izquierda	590.2 Absceso renal y perirénico
11	Shock hipovolémico de origen desconocido	785.50 Shock no especificado

Tabla V.10. Diagnóstico principal al ingreso en UCI. Población A

Pte	Diagnóstico principal	Diagnóstico CIE-9
12	Parada cardiorrespiratoria tras Infarto Agudo de Miocardio	410 Infarto Agudo de Miocardio
13	Insuficiencia respiratoria por polineuropatía motora	35.4 Polineuropatía progresiva ideopática
14	Control postoperatorio neoplasia de esófago	150. Neoplasia maligna de esófago
15	Insuficiencia respiratoria aguda por tromboembolismo pulmonar y Neumonía nosocomial	415.1 Emolia e infarto pulmonares
16	Parada cardiorrespiratoria en paciente con obstrucción crónica del flujo aéreo.	427.5 Paro cardíaco
17	Politraumatizado. Neumotórax	860.1 Neumotórax con traumatismo abierto de tórax
18	Sepsis urológica	038 Septicemia
19	Control postoperatorio neoplasia gástrica. Insuficiencia respiratoria aguda	151 Neo maligna de estómago
20	Insuficiencia respiratoria global en paciente asmática	799.1. Fallo respiratorio
21	Neumonía nosocomial. Insuficiencia respiratoria aguda.	486. Neumonía organismo sin especificar
22	Parada cardiorespiratoria durante resección transuretral de próstata	V16.42 Neo maligna prostática
23	Control postoperatorio de by pass aorto-femoral	414.04. Injerto de derivación de una arteria
24	Pancreatitis biliar litiásica.	577.0 Pancreatitis aguda
25	Pancreatitis aguda.	577.0 Pancreatitis aguda
26	Traumatismo torácico por accidente de tráfico	860.1 Neumotorax con traumatismo abierto de tórax
27	Politraumatizado	959.8. Traumatismo de sitios especificados incluso múltiples
28	Brote agudo de colitis ulcerosa	556.9 Colitis ulcerativa inespecífica
29	Peritonitis fecaloidea secundaria a apendicitis perforada	540.0 Apendicitis aguda con peritonitis generalizada
30	Control posoperatorio de vagotomía troncular bilateral y gastroyeyunostomía en paciente con perforación duodenal.	569.83. Perforación intestinal

Tabla V.11. Comorbilidad al ingreso en UCI. Población A.

Paciente	Comorbilidad
1	Hipertensión arterial. Accidente cerebrovascular. Diabetes mellitus no insulino dependiente. Arritmia Cardíaca por Insuficiencia Cardíaca Congestiva
2	Virus Hepatitis C+
3	Cardiopatía isquémica. Infarto agudo de miocardio. Arritmia cardíaca por fibrilación auricular. Diabetes mellitus no insulino dependiente. Retinopatía diabética. Accidente vascular cerebral. Hipertensión arterial. Diverticulosis de colon. Insuficiencia ventricular izquierda
4	Tuberculosis pulmonar. Hipertensión arterial. Valvulopatía mitro-aórtica. Insuficiencia ventricular izquierda. Depresión. Colectomizada. Apendicectomizada
5	Vagotomía y piloroplastia.
6	Hipertensión arterial. Hernia umbilical.
7	Hemorragia digestiva alta. Colectomizado. Hipertensión arterial. Úlcera duodenal
8	Adenoma prostático. Hemorroides. Asbestosis pulmonar.
9	Sin antecedentes de interés.
10	Nefrectomizado. Hepatopatía crónica. Infarto protuberencial. Hemiparesia izquierda
11	Fractura de cadera. Diabetes mellitus no insulino dependiente. Tuberculosis pulmonar. Arritmia cardíaca. Cirrosis hepática.
12	Diabetes mellitus no insulino dependiente. Bronconeumopatía. Silicosis
13	Pérdida de peso. Catarata de ojo derecho. Apendicectomizada.
14	Arritmia cardíaca.
15	Asma bronquial. Diabetes mellitus no insulino dependiente
16	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Diabetes mellitus no insulino dependiente. Obesidad mórbida. Arritmia cardíaca por fibrilación ventricular. Artrosis. Hiperuricemia
17	Sin antecedentes de interés
18	Esclerosis múltiple. Hipercolesterolemia
19	Hipertensión arterial
20	Diabetes mellitus insulino dependiente. Asma intrínseco. Cardiopatía isquémica
21	Hipertensión arterial. Neoplasia fundus gástrico. Metastasis pulmonares
22	Diabetes mellitus insulino dependiente. Lobectomía lóbulo superior derecho por carcinoma de pulmón. Claudicación intermitente. Tumor vesical.
23	Hipertensión arterial. Hernia discal. Glaucoma
24	Hipertensión arterial. Síndrome depresivo. Mesotelioma pulmonar derecho. Bocio multinodular. Obesidad
25	Colelitiasis intervenida. Artrosis de rodilla. Asma bronquial. Hipertensión arterial
26	Hipertensión arterial. Hipercolesterolemia

Tabla V.11. Comorbilidad al ingreso en UCI. Población A.

Paciente	Comorbilidad
27	Sin antecedentes de interés
28	Colitis ulcerosa. Perforación timpánica
29	Hepatitis C
30	Diabetes mellitus no insulino dependiente. Retinopatía diabética. Hipertensión arterial. Hiperuricemia

Los pacientes nº 5, 12, 13 y 14 presentaron antecedentes de alergia a betalactámicos y el paciente 14 presentó, además, alergia a eritromicina y a ácido acetil salicílico. El paciente nº 25 presentó alergia a eritromicina, teofilina y derivados salicílicos. Respecto a factores sociales y ambientales, en la población A, dos pacientes presentaban hábito tabáquico (nº 21 y 23), los pacientes nº 10 y 11 hábito enólico, el paciente nº 2 adicción a drogas por vía parenteral y el paciente nº 27 adicción a psicodislépticos.

En la tabla V.12 se recopilan las complicaciones que desarrollaron los pacientes durante su estancia en UCI.

Tabla V.12. Complicaciones durante la estancia en UCI. Población A

Paciente	Complicaciones
1	Neumonía nosocomial. Insuficiencia respiratoria. Alteraciones neuromusculares. Parada cardiorrespiratoria. Lobectomía total del tiroides
2	Sepsis secundaria a Neumonía nosocomial. Rabdomiolisis. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Fracaso hepático.
3	Neumonía. Oligoanuria. Bradicardia sinusal. Hipoxemia. Alteraciones hemodinámicas.
4	Neumonía nosocomial. Encefalopatía postanóxica. Neumotórax. Insuficiencia cardíaca congestiva. Edema agudo de pulmón
5	Sepsis por peritonitis tras dehiscencia de suturas. Hemorragia digestiva alta. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Flebitis en vía periférica.
6	Shock séptico. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Coagulopatía. Fracaso renal agudo no oligúrico. Coagulación intravascular diseminada. Síndrome hiperosmolar.
7	Neumonía nosocomial. Sepsis por catéter. Arritmia cardíaca por Fibrilación auricular. Anergia. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Insuficiencia ventricular izquierda
8	Derrame pleural izquierdo. Absceso subfrénico.
9	Sepsis. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Fracaso renal agudo. Fracaso multiorgánico. Trastornos de la coagulación. Derrame pleural bilateral.
10	Sepsis por pielonefritis. Fracaso renal agudo. Acidosis metabólica.
11	Hipernatremia. Aplasia medular. Síndrome de distrés respiratorio del adulto

Tabla V.12. Complicaciones durante la estancia en UCI. Población A

Paciente	Complicaciones
12	Hipertensión mantenida. Encefalopatía postanóxica. Status epilépticus
13	Taquicardia supraventricular. Insuficiencia respiratoria de origen muscular. Polineuropatía motora. Hemiparesia izquierda
14	Insuficiencia respiratoria. Derrame pleural bilateral. Neumonía nosocomial. Insuficiencia renal. Hemorragia digestiva alta. Fallo hepático
15	Sepsis secundaria a Neumonía nosocomial. Polineuropatía. Taquicardia supraventricular. Trombosis venosa profunda. Plaquetopenia. Infarto en cápsula interior derecha
16	Sepsis secundaria a Neumonía nosocomial. Hiperparatiroidismo primario.
17	Shock hipovolémico. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Fiebre tras esplenectomía
18	Neumonía polimicrobiana. Fungemia. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Polineuropatía mixta. Fracaso renal agudo. Plaquetopenia
19	Mediastinitis. Dehiscencia de suturas. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Disfunción hepática.
20	Sepsis. Rabdomiolisis. Candidemia. Polineuropatía. Hemorragia digestiva alta. Coagulación intravascular diseminada. Shock cardiogénico. Taquicardia supraventricular.
21	Derrame pleural bilateral. Sepsis intraabdominal.
22	Broncospasmo. Fracaso renal agudo no oligúrico. Neumonía nosocomial. Sepsis. Colitis pseudomembranosa. Polineuropatía axonal
23	Hematoma retroperitoneal. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Neumonía nosocomial. Insuficiencia ventricular izquierda. Fracaso renal agudo. Fallo hepático.
24	Insuficiencia respiratoria. Polineuropatía axonal. Cuadro febril persistente
25	Insuficiencia renal prerrenal. Neumonía nosocomial. Fístula estercorácea tras reintervención. Shock séptico por infección abdominal y neumonía. Infección urinaria por <i>Cándida</i> . Polineuropatía axonal.
26	Contusión hepática. Hematuria prerrenal. Traumatismo craneo-encefálico leve. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Pancreatitis reactiva. Sepsis intraabdominal. Fracaso multiorgánico
27	Insuficiencia respiratoria aguda. Rabdomiolisis. Anemia. Cardiomegalia. Neumotórax derecho. Hemopericardio.
28	Pancreatitis aguda postoperatoria. Insuficiencia respiratoria aguda. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Neumotórax derecho. Polineuropatía secundaria a relajantes musculares. Sepsis intraabdominal.
29	Hemorragia digestiva alta. Sepsis nosocomial de origen quirúrgico.
30	Acidosis metabólica. Insuficiencia renal no oligúrica. Síndrome de distrés respiratorio del adulto. Fibrilación auricular. Insuficiencia hepática. Accidente vascular cerebral. Polineuropatía axonal. Sepsis. Neumonía. Infección urinaria.

En las tablas V.13,V.14 y V.15 se muestran el diagnóstico principal al ingreso en UCI, la comorbilidad de los pacientes y las complicaciones desarrolladas durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos para los pacientes de la población B.

Tabla V.13. Diagnóstico principal al ingreso en UCI. Población B.

Pte	Diagnóstico	Diagnóstico CIE-9
1	Tétanos.	37 Tétanos
2	Control postoperatorio de aneurisma de aorta	441 Aneurisma aorta y disección
3	Sepsis secundaria a neumonía extrahospitalaria	0.38 Sepsis
4	Parada cardiorrespiratoria secundaria a broncospasmo	415 Enfermedad cardiopulmonar aguda
5	Infarto agudo de miocardio	410 Infarto agudo de miocardio
6	Parada cardiorespiratoria. Leucocitosis.	415 Enfermedad cardiopulmonar aguda
7	Control postoperatorio en carcinoma epidermoide de esófago	150 Neoplasia maligna esófago
8	Insuficiencia respiratoria aguda secundaria a inhalación de monóxido de carbono.	508.8 Enf. Respiratoria por agentes externos especificados
9	Infarto agudo de miocardio. Cetoacidosis diabética. Insuficiencia respiratoria	410 Infarto agudo de miocardio
10	Control postoperatorio de vagotomía troncular por perforación gástrica	531.1 Úlcera gástrica con perforación
11	Control postoperatorio vólvulo gástrico	560.2 Vólvulo intestinal
12	Infarto agudo de miocardio. Taquicardia supraventricular.	410 Infarto agudo de miocardio
13	Tromboembolismo pulmonar	415.1 Embolia e infartos pulmonares
14	Postoperatorio extirpación de absceso y colecistectomía en paciente con pancreatitis litiásica.	577.0 Pancreatitis aguda
15	Control postoperatorio perforación gástrica.	531.1 Úlcera gástrica con perforación
16	Parada cardiorrespiratoria en postoperatorio laringectomía por carcinoma epidermoide	161.9 Neo maligna laringe sin especificar
17	Control postoperatorio gastrectomía total en paciente diagnosticado de adenoma gástrico	151 Neo maligna estómago.
18	Parada cardiorrespiratoria y encefalopatía postanóxica	427.5 Paro cardiaco

Tabla V.13. Diagnóstico principal al ingreso en UCI. Población B.

Pte	Diagnóstico	Diagnóstico CIE-9
19	Control postoperatorio resección intestino delgado por insuficiencia vascular intestinal	557.0 Insuficiencia vascular aguda del intestino
20	Tromboembolismo pulmonar en postoperatorio de fractura subtrocantérea	415.1 Embolia e infarto pulmonar

Tabla V.14. Comorbilidad al ingreso en UCI de la población B

Paciente	Comorbilidad
1	Hepatitis B y C. Endocarditis por SAMR.
2	Hipertensión arterial. Infarto agudo de miocardio. Úlcera péptica
3	Esquizofrenia. Hipoacusia secundaria a tratamiento con estreptomycin
4	Cardiopatía isquémica. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Insuficiencia mitral. Pancreatitis
5	Insuficiencia cardíaca. Dislipemia. Prostatismo crónico.
6	Poliserositis inflamatoria. Orquitis. Gastritis no filiada. Hemangioma hepático
7	Hipertensión arterial. Diabetes mellitus no insulino dependiente
8	Hepatopatía alcohólica. Esquizofrenia.
9	Diabetes mellitus no insulino dependiente. Úlcus péptico. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
10	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hipertensión arterial. Diabetes mellitus insulino dependiente. Dislipemia. Úlcus péptico
11	Hemiparaplejía
12	Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Angina pectoris
13	Leucemia linfática crónica. Depresión
14	Hipertensión arterial. Hiperuricemia. Enfisema pulmonar
15	Artrosis.
16	Sin antecedentes de interés
17	Úlcus péptico
18	Diabetes mellitus no insulino dependiente. Claudicación intermitente
19	Diabetes mellitus no insulino dependiente. Hipertensión arterial
20	Hipertensión arterial

Los pacientes 3, 5, 10 y 12 presentaron hábito tabáquico. Los pacientes 8 y 16 presentaron hábito enólico. El paciente nº 1 además presentaba adicción a drogas por vía parenteral.

En cuanto a la presencia de alergias, la paciente n° 4 presentó alergia al yodo y moléculas yodadas, el paciente n° 12 alergia a las sulfamidas y el paciente n° 20 alergia a AINEs.

Tabla V.15. Complicaciones durante la estancia en UCI. Población B

Paciente	Complicaciones
1	Insuficiencia respiratoria. Neumonía nosocomial
2	Bronconeumopatía. Insuficiencia respiratoria aguda. Síndrome del distrés respiratorio del adulto. Trombosis venosa profunda femoral. Inestabilidad hemodinámica. Síndrome hiperosmolar.
3	Neumotórax. Empiema. Fístula broncopleurál
4	Sepsis de origen respiratorio. Arritmia cardíaca por fibrilación auricular
5	Sepsis secundaria a venopunción y Swanz-Ganz. Tromboflebitis en vena yugular derecha.
6	Bloqueo rama Haz de His. Fibrilación ventricular. Alteraciones de la coagulación.
7	Neumonía nosocomial. Absceso subfrénico
8	Sepsis. Fracaso renal no oligúrico. Hemoptisis grave. Síndrome de privación mórfica. Atelectasia en ambos pulmones.
9	Sepsis secundaria a neumonía nosocomial.
10	Síndrome distrés respiratorio agudo. Bacteriemia. Candidemia. Síndrome hiperosmolar.
11	Sepsis. Síndrome distrés respiratorio agudo. Hemorragia digestiva alta. Shock cardiogénico
12	Sepsis por catéter. Shock cardiogénico. Síndrome hiperosmolar. Edema agudo de pulmón. Rabdmiolisis
13	Sepsis por reservorio. Insuficiencia respiratoria. Toxicodermia
14	Sepsis por peritonitis
15	Sepsis por peritonitis biliar. Síndrome distrés respiratorio agudo. Neumonía nosocomial. Candidiasis diseminada.
16	Encefalopatía postanóxica. Status epiléptico
17	Neumonía nosocomial. Mediastinitis. Síndrome distrés respiratorio agudo. Candidemia. Toxicodermia. Pancreatitis postquirúrgica
18	Fibrilación ventricular. Neumonía nosocomial. Insuficiencia cardíaca.
19	Sepsis. Plaquetopenia. Disfunción hepática.
20	Sepsis de origen biliar

Las tablas V.16 y V.17. relacionan las características del tratamiento (empírico vs documentado), el tipo de cultivo en el que se aísla el germen sensible a vancomicina, el microorganismo aislado, así como la CMI de dicho microorganismo frente a vancomicina para las poblaciones A y B respectivamente. Se han omitido otros microorganismos aislados en el cultivo y otros

cultivos realizados en los que se aísla un microorganismo no susceptible de tratamiento con vancomicina.

Tabla V.16. Tratamiento empírico vs documentado, tipo de cultivo, microorganismo y sensibilidad a vancomicina. Población A.

Pacien- te	Tto (1)	Tipo de cultivo	Microorganismo (3)	Sensibilidad (CMI) (2)
1	D	Hemocultivo	<i>S. epidermidis</i>	S (4)
			<i>S. aureus</i>	S (1)
			<i>E. faecalis</i>	MS (2)
2	D	Punta de catéter	<i>E. faecalis</i>	S (2)
3	E	Punta de catéter	<i>S. epidermidis</i>	S (1)
4	E	Urinocultivo	<i>E. faecalis</i>	MS (2)
		Drenaje	<i>S. simulans</i>	nd
5	E	Secreciones	<i>S. aureus</i>	S (1)
6	E	Hemocultivo	<i>S. haemolyticus</i>	S (4)
		Punta catéter	<i>S. epidermidis</i>	S (1)
7	E	Broncoaspirado y Exudado traqueal	<i>S. aureus</i> "	S (1)
		Hemocultivo	<i>S. aureus</i>	MR (4)
		Catéter	<i>S. haemolyticus</i>	S (1)
		Exudado nasal	<i>S. epidermidis</i>	S (2)
8	E	-		
9	E	Broncoaspirado	<i>S. simulans</i> <i>S. aureus</i>	S (4) S (1)
		Drenajes	<i>S. epidermidis</i>	S (0,5)
10	D	Hemocultivo	<i>S. aureus</i>	S (2)
		Exudado traqueal	<i>S. aureus</i>	S (4)
		Catéter, drenajes	<i>S. aureus</i>	S (1)
		Drenajes	<i>S. faecalis</i>	MS (2)
			<i>E. faecium</i>	I (16)
		Liq ascítico	<i>E. faecium</i>	I (8)
Hemocultivo	<i>S. auricularis</i>	R (16)		
11	E	Catéter	<i>E. faecalis</i>	S (0,5)
			<i>S. epidermidis</i>	S (1)
12	E	Hemo, urinocultivo	Negativo	-

Tabla V.16. Tratamiento empírico vs documentado, tipo de cultivo, microorganismo y sensibilidad a vancomicina. Población A.

Pacien- te	Tto (1)	Tipo de cultivo	Microorganismo (3)	Sensibilidad (CMI) (2)
13	D	Orina	<i>S. haemolyticus</i> <i>E. faecalis</i>	
		Broncoaspirado	<i>S. aureus</i>	S (1)
14	E	Espuito	<i>Staphylococcus</i> <i>Coagulasa negativo</i>	
		Hemocultivo	<i>S. simulans</i>	S (4)
		Catéter	<i>S. aureus</i>	S (0,5)
15	D	Hemocultivo y Punta catéter	<i>S. epidermidis</i>	S (1)
16	D	Hemocultivo	<i>S. aureus</i>	S (1)
17	E	Hemocultivo	<i>Negativo</i>	-
18	D	Hemocultivo	<i>S. epidermidis</i>	S (<1)
		Punta catéter	<i>S. haemolyticus</i>	S (1)
		Orina	<i>E. faecalis</i>	MS (<1)
19	E	Catéter	<i>S. simulans</i>	S (1)
		Drenaje	<i>S. aureus</i>	S (<0,5)
		Hemocultivo	<i>S. epidermidis</i>	S (1)
		Líquido de secreciones	<i>S. aureus</i>	S (1)
20	D	Hemocultivo	<i>S. coagulasa negativo</i>	S (1)
			<i>S. epidermidis</i>	S (2)
21	E	Punta de catéter	<i>S. epidermidis</i>	S (1)
		Hemocultivo	<i>S. haemolyticus</i>	S(1)
		Hemocultivo	<i>E. faecalis</i>	MS(≤1)
22	E	Hemocultivo y punta de catéter	<i>S. epidermidis</i> <i>S. haemolyticus</i>	S (1) S(1)
		Hemocultivo		
23		Hemocultivo	<i>S. epidermidis</i>	S (1)
			<i>S. simulans</i>	S (1)
24	E	Urinocultivo	<i>S. epidermidis</i>	S (<1)
		Hemocultivo	<i>S. epidermidis</i>	S (1)
		Punta catéter	<i>S. aureus</i>	S (1)
			<i>S. haemolyticus</i>	S (1)
		Secreciones respiratoria	<i>S. aureus</i>	S (1)

Tabla V.16. Tratamiento empírico vs documentado, tipo de cultivo, microorganismo y sensibilidad a vancomicina. Población A.

Paciente	Tto (1)	Tipo de cultivo	Microorganismo (3)	Sensibilidad (CMI) (2)
25	D	Hemocultivo	<i>S. epidermidis</i>	S (1)
		punta de catéter	<i>S. simulans</i>	S (1)
		líquido de drenaje	<i>E. faecium- grupo D-</i>	S (≤ 5)
26	E	Espujo	Negativo	-
		Apirado traqueal	Negativo	-
27	E	Hemocultivo	<i>S. haemolyticus</i>	S (1)
28	D	Punta catéter	<i>Staphylococcus</i>	S (1)
		Hemocultivo	<i>Coagulasa negativo</i> <i>S. epidermidis</i>	MR ($\leq 0,5$)
29	E	Herida	<i>Enterococcus avium</i>	S (0,5)
		Hemocultivo	<i>S. epidermidis</i>	S (1)
30	D	Catéter	<i>Staphylococcus coagula-</i> <i>sa negativo</i>	
			<i>S. epidermidis</i>	S (1)

(1) al inicio de tratamiento, E: empírico, D: documentado. (2) S: sensible, R: resistente, I: sensibilidad intermedia, MS: moderadamente sensible, MR: moderadamente resistente; la CMI se indica entre paréntesis cuando se encuentra disponible. (3) negativo: negativo para microorganismos susceptibles de tratamiento con vancomicina

El tratamiento fue empírico en 19 casos (63%) frente a 11 casos (37%) en que fue documentado. En la población A se produjo un total de 58 aislamientos.

Tabla V.17. Tratamiento empírico vs documentado, tipo de cultivo, microorganismo y sensibilidad. Población B

Paciente	Tto	Tipo de cultivo	Microorganismo(3)	Sensibilidad (CMI)(2)
1	E	Broncosapirado	<i>S. aureus</i>	ND
		Hemocultivo	<i>S. aureus</i>	
		Exudado	<i>S. aureus</i>	
2	E	Hemocultivo	<i>S. aureus</i>	S (0.5)
		Catéter	<i>E. faecalis</i>	S (1)
		Secreciones	<i>S. aureus</i>	S (1)
			<i>S. epidermidis</i>	S (1)

Tabla V.17. Tratamiento empírico vs documentado, tipo de cultivo, microorganismo y sensibilidad. Población B

Paciente	Tto	Tipo de cultivo	Microorganismo ⁽³⁾	Sensibilidad (CMI) ⁽²⁾
3	E	Hemocultivo	<i>Negativo</i> (3)	-
4	D	Urino y hemocultivo	<i>S. haemolyticus</i>	S (2)
		Hemocultivo	<i>E. faecalis</i>	S (2)
5	E	Urino, hemocultivo	<i>S. aureus</i>	S (1)
		Punta de catéter		
6	E	Urino, hemocultivo y secreciones	<i>Negativo</i>	-
7	E	Urino, hemocultivo y secreciones	<i>Negativo</i>	-
8	E	Hemocultivo. Aspirado traqueal	<i>S. aureus</i>	S (1)
9	D	Urinocultivo	<i>S. epidermidis</i>	S(2)
		Hemocultivo	<i>S. simulans</i>	S(2)
		Espudo	<i>S. epidermidis</i>	S(1)
		Punta de catéter	<i>S. aureus</i>	S(1)
10	E	Broncoaspirado	<i>Negativo para</i>	
		Hemograma	<i>S. aureus</i>	
11	E	Hemocultivo	<i>S. epidermidis</i>	S(1)
12	E	Punta de catéter	<i>S. aureus</i>	S(1)
			<i>S. epidermidis</i>	
13	D	Hemocultivo	<i>S. coagulasa negativo</i>	S (<0.5)
14	E	Hemocultivo	<i>S. epidermidis</i>	S (1)
15	E	Hemocultivo	<i>Negativo</i>	-
16	E	Aspirado, exudado	<i>Negativo</i>	-
17	D	Hemocultivo	<i>S. haemolyticus</i>	S (4)
			<i>S. epidermidis</i>	S (4)
18	E	Hemocultivo	<i>S. haemolyticus</i>	S (0.5)
19	D	Hemocultivo	<i>S. coagulasa negativo</i>	S (<1)
		Catéter	<i>S. epidermidis</i>	S (1)
20	D	Punta catéter	<i>S. coagulasa negativo</i>	S (1)
		Espudo	<i>S. aureus</i>	S (1)

(1) inicio de tratamiento, E: empírico, D: documentado. (2) S: sensible, R: resistente, I: sensibilidad intermedia, MS: moderadamente sensible, MR: moderadamente resistente. (3) negativo: negativo para microorganismos susceptibles de tratamiento con vancomicina

La figura V.2. muestra las características del tratamiento en cuanto a la disponibilidad de cultivos que confirmen la pertinencia del tratamiento instaurado, en tanto que la figura V.3. informa de los microorganismos aislados en la población A. Las figuras V.4. y V.5. proporcionan la misma información para la población B.

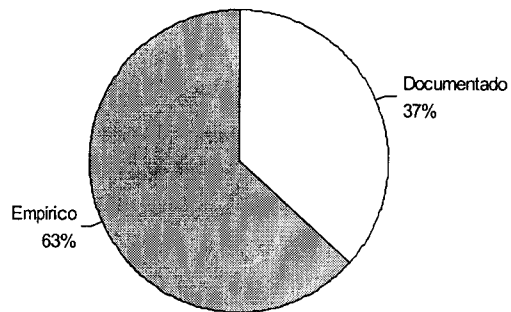


Figura V.2. Tratamiento empírico vs documentado. Población A.

Figura V.3. Microorganismos aislados Población A.

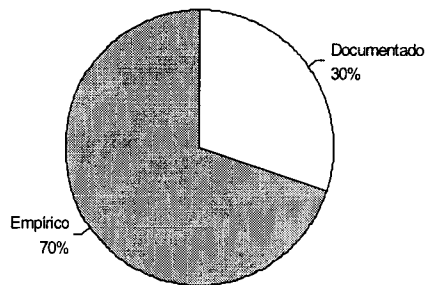
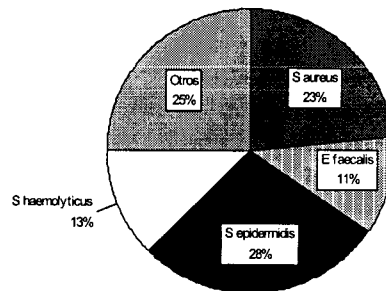
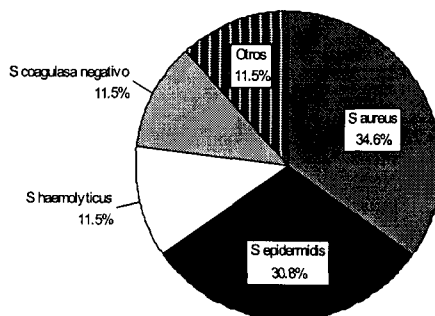


Figura V.4. Tratamiento empírico vs documentado. Población B.

Figura V.5. Microorganismos aislados. Población B.



La prueba *chi cuadrado* descarta la presencia de diferencias en cuanto a las características del tratamiento (empírico vs documentado) entre las poblaciones A y B ($\chi^2_{1,0.05} = 0.23, p > 0.05$).

V.1.3. Tratamiento con vancomicina

En relación con la utilización de vancomicina, la cantidad total administrada en la población A fue de 20.060 (11.600) mg por paciente (17,3 (8,4) mg/kg PCT/día). La dosis total administrada a los sujetos de la población B fue de 18.997 (14.396) mg/paciente (20,4 (7,7) mg/kg PCT/día). En las tablas V.18 y V.19. se detalla la dosis administrada, duración del tratamiento y dosis media por kg de PCT de los pacientes de las poblaciones A y B respectivamente.

Tabla V.18. Dosis total, duración del tratamiento y dosis media administrada de vancomicina. Población A.

Paciente	Dosis total administrada (mg)	Duración Tratamiento (días)	Dosis media/kg PCT/día (mg/kg/día)
1	18.500	27	11.42
2	11.000	8	21.15
3	8.300	8	13.83
4	2.600	8	6.50
5	29.500	13	30.26
6	12.500	13	10.12
7	9.400	9	13.93
8	10.500	6	25.00
9	19.100	12	18.73

Tabla V.18. Dosis total, duración del tratamiento y dosis media administrada de vancomicina. Población A.

Paciente	Dosis total administrada (mg)	Duración Tratamiento (días)	Dosis media/kg PCT/día (mg/kg/día)
10	12.000	25	7.38
11	14.500	8	27.88
12	14.000	11	16.97
13	31.000	22	18.79
14	16.500	16	14.73
15	30.750	16	27.46
16	13.250	18	6.69
17	24.000	10	30.00
18	14.250	16	17.81
19	52.300	63	11.86
20	17.500	14	14.71
21	12.250	31	4.94
22	18.100	25	12.07
23	10.750	11	13.96
24	18.500	13	12.71
25	35.500	32	12.33
26	16.500	9	22.92
27	42.750	22	25.91
28	32.500	12	38.69
29	40.500	14	22.25
30	13.000	22	7.39

Tabla V.19. Dosis total, duración del tratamiento con vancomicina y dosis media administrada. Población B.

Paciente	Dosis total administrada (mg)	Duración Tratamiento (días)	Dosis media/kg PCT/día (mg/kg/día)
1	66500	26	34.10
2	20650	47	6.28
3	8800	7	25.14
4	5000	6	11.11

Tabla V.19. Dosis total, duración del tratamiento con vancomicina y dosis media administrada. Población B.

Paciente	Dosis total administrada (mg)	Duración Tratamiento (días)	Dosis media/kg PCT/día (mg/kg/día)
5	6000	4	27.27
6	20000	9	26.14
7	28000	17	25.34
8	11250	18	8.93
9	21300	24	10.44
10	11500	10	15.33
11	6250	6	26.04
12	27000	18	21.43
13	32500	15	30.95
14	14000	10	20.00
15	6000	4	19.23
16	15000	10	20.00
17	14000	11	18.18
18	21000	21	12.50
19	35500	18	28.17
20	9700	5	20.42

En la figura V.6. se comparan gráficamente las medias e intervalo de confianza del 95% de la dosis total administrada (a), duración del tratamiento (b) y dosis media por kilogramo de peso y día (c) en las poblaciones A y B (tablas V.18 y V.19).

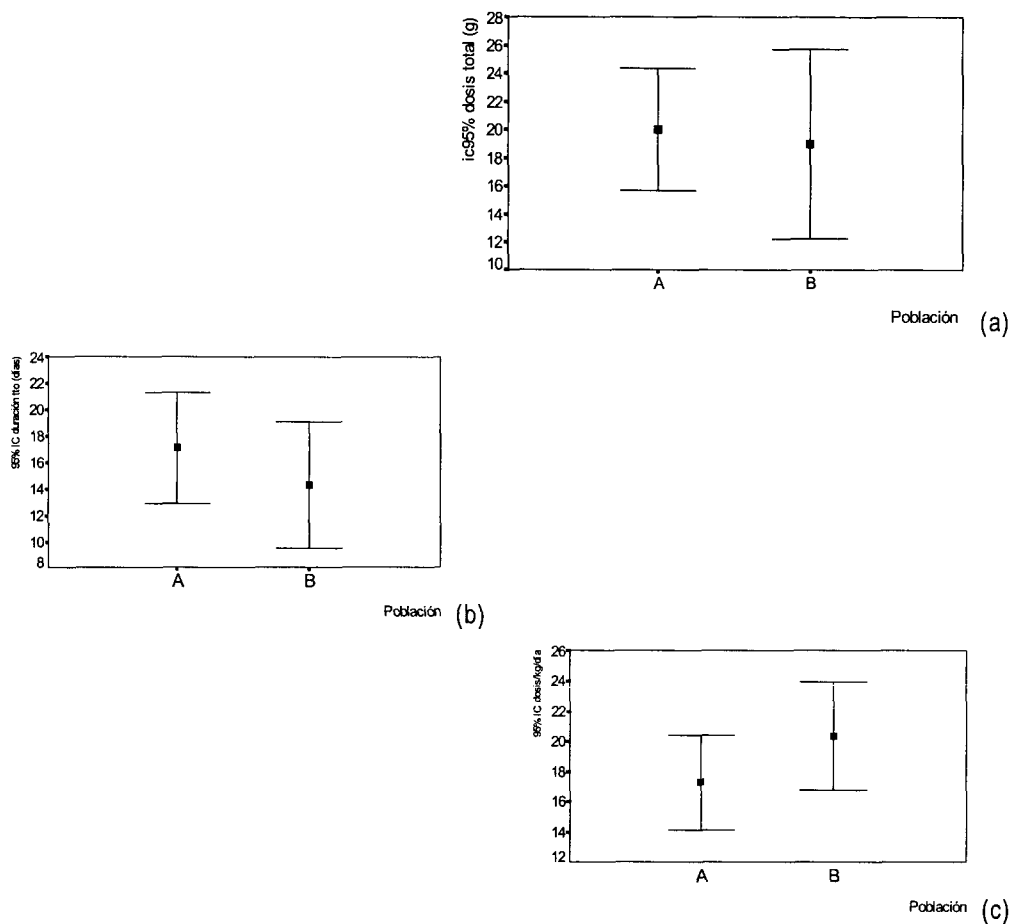


Figura V.6. Media e intervalo de confianza del 95% para: (a) la dosis total administrada; (b) duración del tratamiento con vancomicina; (c) dosis normalizada por kilogramo de peso corporal total y días de tratamiento. Poblaciones A y B.

Un parámetro que se utiliza con frecuencia en los estudios de utilización de medicamentos y que permite la comparación entre distintas poblaciones es la **dosis diaria definida (DDD)**. La tabla V.20. muestra la estadística descriptiva para la dosis diaria definida (DDD) en gramos/24h administrada a las poblaciones A y B.

Tabla V.20. Media, desviación estándar, mediana, CV e intervalo de confianza de la DDD. Poblaciones A y B.

Población	Media (g/día)	DE (g/día)	Mediana (g/día)	CV %	IC95% (g/día)
A	1.322	0.673	1.178	50.9	(1.071 , 1.574)
B	1.421	0.553	1.450	38.9	(1.162 , 1.680)

La figura V.7. muestra la dosis diaria definida (DDD) de vancomicina expresada en gramos administrada por paciente en las poblaciones A y B.

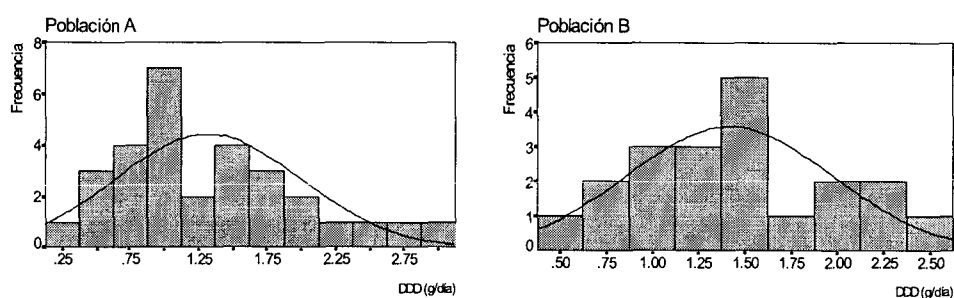


Figura V.7. Dosis diaria definida (g/día) de vancomicina. Poblaciones A y B.

La tabla V.21. muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov de la dosis diaria definida (DDD) de vancomicina para las poblaciones A y B.

Tabla V.21. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y estadístico de Levene para la DDD de vancomicina. Poblaciones A y B.

	Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Estadístico de Levene	p
DDD (A)	0.6944	0.721	si	1.126	0.294
DDD (B)	0.1429	0.200	si		

La tabla V.22. muestra la prueba t de Student que contrasta la hipótesis nula de que las dos poblaciones definidas, A y B, no difieren en cuanto a la DDD administrada.

Tabla V.22. Prueba t de Student para la DDD. Poblaciones A y B.

	t Student	p
DDD (A)	0.296	0.588
DDD (B)		

La administración de vancomicina se efectuó en perfusión intravenosa intermitente durante 54,7 (14,0) minutos. En la población A, la administración de vancomicina se realizó en perfusión intravenosa intermitente con una duración media de 53.47 (14.18) min con un mínimo de 30 min y un máximo de 120 min (figura V.8.). El tiempo de perfusión de vancomicina en la población B fue de 56.69 (14.02) minutos, con un mínimo de 20 min y un máximo de 120 min (figura V.9.).

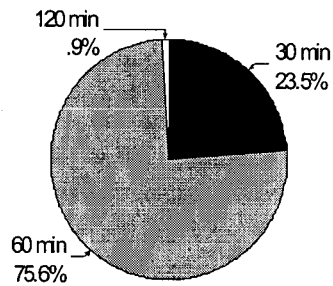
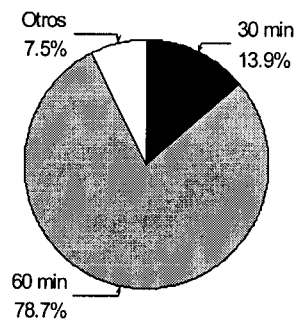


Figura V.8. Tiempo de perfusión de vancomicina. Población A.

Figura V.9. Tiempo de perfusión de vancomicina. Población B.



Por lo que hace referencia a los intervalos posológicos, en ambos subgrupos, los dos intervalos más frecuentes fueron cada 12 horas (37% y 52% para la población A y B respectivamente) y 24 horas (35% y 34% respectivamente).

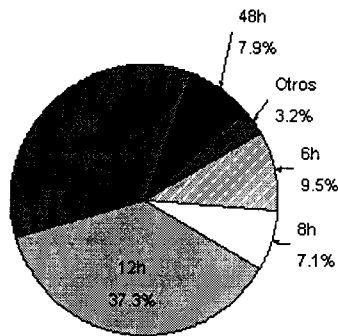


Figura V.10. Frecuencia de prescripción de los diferentes intervalos posológicos. Población A

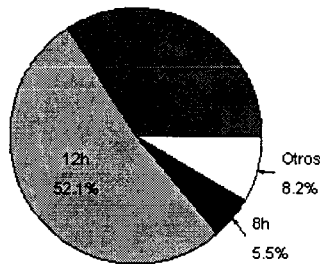


Figura V.11. Frecuencia de prescripción de los diferentes intervalos posológicos. Población B.

Se ha analizado la relación entre intervalo posológico-aclaramiento de creatinina. Las tabla V.23 y V.24. muestran la media desviación estándar e intervalo de confianza de los aclaramientos de creatinina según la ecuación de Cockroft y Gault (utilizando el peso corporal magro) para los intervalos posológicos utilizados mayoritariamente.

Tabla V.23. Media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% del aclaramiento de creatinina para los intervalos posológicos de vancomicina. Población A. (n=126).

	n	Media (mL/min)	DE (mL/min)	IC95% (mL/min)
c/6h	12	98.45	29.35	79.81 , 117.10
c/8h	9	80.57	36.72	52.34 , 108.80
c/12h	47	74.75	31.20	65.59 , 83.92
c/24h	42	64.57	29.54	55,37 , 73.78

(*) algunos pacientes reciben vancomicina con más de un intervalo posológico a lo largo del tratamiento.

Tabla V.24. Media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% del aclaramiento de creatinina para los intervalos posológicos de vancomicina. Población B (n=73)

	n	Media (mL/min)	DE (mL/min)	IC95% (mL/min)
c/6h	3	90.07	10.19	64.75 , 115.41
c/8h	4	96.88	35.10	41.02 , 152.74
c/12h	38	76.53	26.03	67.97 , 85.08
c/24h	25	70.54	31.37	57.59 , 83.49

(*) algunos pacientes reciben vancomicina con más de un intervalo posológico a lo largo del tratamiento.

Tras confirmar la homogeneidad en las varianzas, se han aplicado pruebas de comparación paramétricas (ANOVA). Se ha excluido del análisis aquellos intervalos posológicos que presentan un número de casos inferior a 5 (tablas V.25 y V.26.).

Tabla V.25. Análisis de la varianza de la creatinina sérica en función de los intervalos posológicos de vancomicina utilizados. Población A (n=110).

	Suma de cuadrados	Cuadrados Medios	F	p
Interindividual	11.325,91	377.530	3.968	0.01
Intraindividual	100.843,18	951.35		
Total	112.169,10			

Las pruebas de comparación múltiple (LSD) detectan diferencias estadísticamente significativas entre el aclaramiento de creatinina cuando el intervalo posológico empleado es c/6 h vs c/24h y c/12h.

De la tabla V.25. se concluye que, en la población A, el aclaramiento de creatinina condiciona el intervalo posológico seleccionado.

Tabla V.26. Prueba t de Student del aclaramiento de creatinina para los intervalos posológicos de vancomicina utilizados. Población B (n=63).

	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F	p
Interindividual	540.50	540.50	0.677	0.41
Intraindividual	48687.20	798.15		

A diferencia de lo que ocurre en la población A, la población B (tabla V.26), el aclaramiento de creatinina no condiciona la selección del intervalo posológico.

Finalmente en el apartado dedicado a la administración de vancomicina, se ha comparado la duración del tratamiento con vancomicina en ambos grupos. La figura V.12 muestra el histograma de frecuencias con la prueba de normalidad para la duración del tratamiento con vancomicina en las poblaciones A y B.

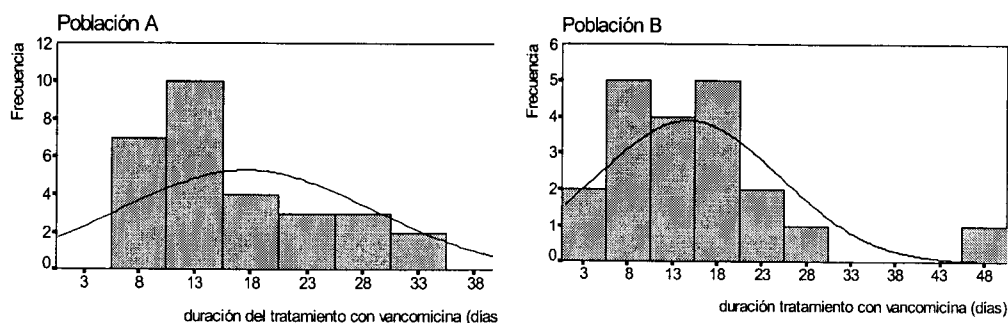


Figura V.12. Histograma de frecuencia con curva de normalidad para duración del tratamiento con vancomicina. Poblaciones A y B.

La tabla V.27 muestra la estadística descriptiva de ambas poblaciones respecto a la variable duración del tratamiento de vancomicina.

Tabla V.27. Media, desviación estándar, CV, mediana e intervalo de confianza del 95% para la duración del tratamiento con vancomicina en las poblaciones A y B.

Población	Media (días)	DE (días)	Mediana (días)	CV (%)	IC95% (días)
A (n=30)	17.1	11.2	13.5	65.5	12.9 , 21.3
B (n=20)	14.3	10.2	10.5	71.4	9.5 , 19.2

Previo a la comparación de la duración del tratamiento con vancomicina se ha contrastado la homogeneidad y normalidad de varianzas de ambos grupos. La tabla V.28 presenta la prueba de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y la prueba de Levene para contrastar la homogeneidad de las varianzas.

La población A, como cabía esperar dada las diferencias existentes entre la media y mediana, presenta distribución no normal. Por ello, a pesar de que el contraste de las varianzas no es significativo, se ha utilizado, además de la prueba t Student, la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para detectar la presencia de diferencias entre ambas medias (tabla V.29 y tabla V.30 respectivamente).

Tabla V.28. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y de Levene para la duración del tratamiento con vancomicina. Poblaciones A y B.

	Kolmogorov-Smirnov	p	Homogeneidad	Prueba de Levene	p
Duración tto A	0.207	0.002	no	0.007	>0.05
Duración tto B	0.177	0.102	si		

Tabla V.29. Prueba t de Student para la DDD. Poblaciones A y B.

	t Student	p
Duración tto (A)	0.821	0.369
Duración tto (B)		

Tabla V.30. Prueba U de Mann-Whitney para la duración del tratamiento. Poblaciones A y B.

Población	Ámbito medio (días)	U de Mann-Whitney	p
A	31.9	108.5	0.000
B	15.9		

V.1.4. Concentraciones plasmáticas

El total de concentraciones plasmáticas analizadas fue de 337, con una media de concentraciones plasmáticas por paciente de 6.74 (4.04), e IC_{95%} [5.59, 7.89].

La concentración plasmática determinada en el tiempo comprendido entre los 15-30 min antes y el momento previo a la administración de la dosis siguiente se ha considerado la concentración plasmática mínima, y la concentración plasmática determinada en muestras de sangre extraídas entre 30-60 min postperfusión se ha denominado concentración plasmática máxima.

En la población A se analizaron un total de 234 concentraciones plasmáticas, con una media de $7,8 \pm 4,1$ concentraciones plasmáticas por paciente (ámbito 5-27), 96 correspondientes a C_{max} (41%) y 138 correspondientes a C_{min} (59 %). Los pares de valores C_{max}/C_{min} representan el 81% de las concentraciones plasmáticas y los valores aislados el 19%, de los que prácticamente la totalidad (98%), son C_{min} . La tabla V.31 muestra las concentraciones plasmáticas analizadas para la estimación de los parámetros (población A).

Tabla V.31. Concentraciones plasmáticas experimentales. Población A.

Paciente	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	Paciente	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)
1	5.88	18.17	7	13	25.40
	17.25	43.74		5.6	23.33
	23.4	-		4.09	20.13
	13.52	-	8	5.3	19.56
	3.06	-		4.99	-
	11.4	54.00		4.69	21.36
	15.23	47.34	9	7.32	20.80
	5.3	25.53		11.82	34.79
		14.59		-	
2	17.75	29.06	7.31	51.80	
	8.72	30.00	10	15.83	24.80
	5.21	-		14.82	39.22
-	33.41	17.14		32.08	
3	15.31	40.59	10.78	33.37	
	8.17	-	10.03	22.94	
	5.39	24.89	11	7.79	30.95
4	22.4	58.78		11.2	27.56
	8.88	40.57		17.21	31.92
	3.53	18.33	12	5.57	37.17
5	1.62	17.82		0.74	32.80
	4.04	27.87		13.03	48.05
	3.28	15.49	13	12.8	23.60
	8.29	44.01		12.64	27.48
6	8.99	16.54		12.74	19.50
	8.81	30.85	12.17	25.60	
	14.63	-			
	10.52	-			

Tabla V.31. Concentraciones plasmáticas experimentales. Población A.

Paciente	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	Paciente	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	
14	5.71	17.65	19	6.83	4.090	
	9.01	39.79		5.71	35.38	
	44.46	65.80		4.19	-	
	25.99	-		4.40	43.18	
15	10.31	-	4.04	43.57		
	7.46	28.34	5.18	-		
	10.61	29.19	20	9.98	29.55	
	8.19	26.78		5.00	-	
	10.32	34.83		7.97	19.55	
	16	10.55	-	21	9.39	29.62
		12.40	-		8.40	24.22
8.64		36.95	8.71		-	
17		27.35	52.53	10.80	34.64	
		13.29	-	15.78	-	
		11.6	-	9.51	-	
	9.26	38.02	22	19.23	34.97	
	13.79	26.65		2.64	-	
18	6.4	13.89	22.45	-		
	5.29	14.68	2.64	-		
	4.53	28.23	6.98	25.57		
	7.78	28.17	23	17.70	-	
19	20.91	35.98		4.88	-	
	10.78	33.90		15.15	22.53	
	5.40	-	15.93	-		
	2.99	18.11	24	10.28	10.55	
	5.53	30.39		10.17	19.34	
19	2.26	22.15	4.90	20.64		
	15.62	34.66	25	14.77	-	
	8.60	27.73		20.07	-	
	15.19	39.10		12.82	-	
	12.74	34.13		9.09	-	
	7.27	29.31		6.11	-	
	6.25	38.36		5.14	19.30	
	4.88	24.79				
	12.16	-				

Tabla V.31. Concentraciones plasmáticas experimentales. Población A.

Paciente	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	Paciente	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)
26	8.69	24.48	29	2.62	15.93
	17.95	42.33		3.40	14.29
	14.05	-		12.11	-
	9.98	-	30	7.92	-
27	1.90	-		3.29	-
	9.05	-		5.52	-
	6.30	38.40	4.60	30.40	
	4.31	-			
28	6.40	28.03			
	5.33	21.42			
	5.46	21.82			

En la población B, se extrajeron un total de 103 concentraciones plasmáticas siendo la media de $5,15 \pm 3,24$ (ámbito 2-16) concentraciones plasmáticas por paciente; 46 (45%) correspondientes al C_{max} y 57 (55%) correspondientes a C_{min}. Los pares de valores C_{max}/C_{min} representan el 85% de las concentraciones plasmáticas y los valores aislados el 15 %, de los que el 87% son C_{min}.

La tabla V.32 muestra las concentraciones plasmáticas de la población B.

Tabla V.32. Concentraciones plasmáticas experimentales. Población B.

Paciente	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	Paciente	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)
1	12.97	42.24	2	7.53	26.30
	2.22	41.03		5.85	19.96
	3.73	14.17		-	22.25
2	8.20	47.17	3	4.21	32.75
	20.63	37.36		6.65	-
	7.01	-		3.52	-
	13.06	-	4	12.60	67.90
	11.59	39.28		-	24.25
	7.69	-	5	9.83	43.02
	4.39	77.31		6.87	24.15

Tabla V.32. Concentraciones plasmáticas experimentales. Población B.

Paciente	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	Paciente	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)
6	6.86	40.75	13	6.10	36.75
	6.96	24.71		13.52	-
7	10.57	31.73	14	2.66	23.75
	10.59	42.96		3.27	28.83
8	11.07	23.64	15	4.94	26.90
	8.34	29.46		18.40	-
	8.80	30.20	16	30.90	28.31
	5.59	28.01		7.39	66.20
	6.23	26.24	17	21.97	41.51
9	16.68	75.13		27.80	-
	9.57	18.38	8.44	-	
	12.26	20.95	18	14.71	43.28
	8.45	36.51		11.32	31.58
	8.98	24.92	6.63		
10	8.03	21.53	10.62		
	8.02	31.84	8.59		
11	11.50	38.95	19	14.08	31.38
	11.00	-		20.84	29.11
12	6.91	40.23	20	22.75	41.91
	5.30	26.60			

La figura V.13. muestra la distribución de la frecuencia de concentraciones plasmáticas de vancomicina determinadas en la población A y en la población B.

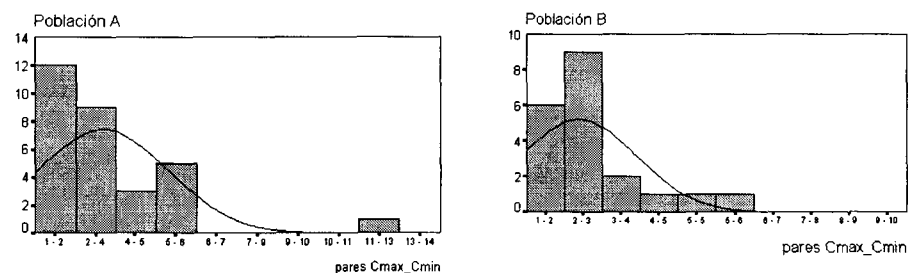


Figura V.13. Distribución de frecuencias de las concentraciones plasmáticas de vancomicina. Poblaciones A y B.

La tabla V.33. muestra la estadística descriptiva del número de concentraciones plasmáticas evaluadas en la población A y B.

Tabla V.33. Número de concentraciones plasmáticas medias evaluadas. Poblaciones A y B

Población	Media (n)	DE (n)	CV (%)	Mediana (n)	IC95% (n)
A	7.80	4.18	53.6	7.00	6.24 , 9.36
B	5.15	3.33	64.7	4.00	3.60 , 6.71

Tabla V.34. Prueba de normalidad y homogeneidad de varianzas para el número de concentraciones plasmáticas evaluadas. Poblaciones A y B.

Población	Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Estadístico De Levene	p
A	0.291	0.000	no	0.000	<0.05
B	0.385	0.000	no		

Además de que de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov la distribución no se ajusta a la normalidad, las varianzas no son homogéneas (estadístico de Levene 0.0007, $p < 0.05$). Por ello, se ha contrastado la hipótesis nula de que no existen diferencias en las concentraciones plasmáticas evaluadas entre ambos grupos (A y B) mediante técnicas no paramétricas (tabla V.35).

Tabla V.35. Prueba de U de Mann-Whitney del número de concentraciones plasmáticas determinadas. Poblaciones A y B.

Población	Rangos medios	U de Mann-Whitney	p
A	31.88	108.5	0.000
B	15.93		

Para evitar que las posibles diferencias entre el número de concentraciones plasmáticas totales evaluadas en los dos grupos estudiados, se deban a la diferente duración del tratamiento con vancomicina en cada paciente, se ha normalizado el número total de concentraciones plas-

máticas determinadas en cada paciente por la duración del tratamiento con este antibiótico. Con el inverso de este valor construimos el índice que denominamos **frecuencia normalizada de monitorización intensiva**:

$$\frac{1}{\left(\frac{n^{\circ} c p}{\text{días}}\right)}$$

La figura V.14 muestra la distribución de frecuencia de monitorización para la población A y B.

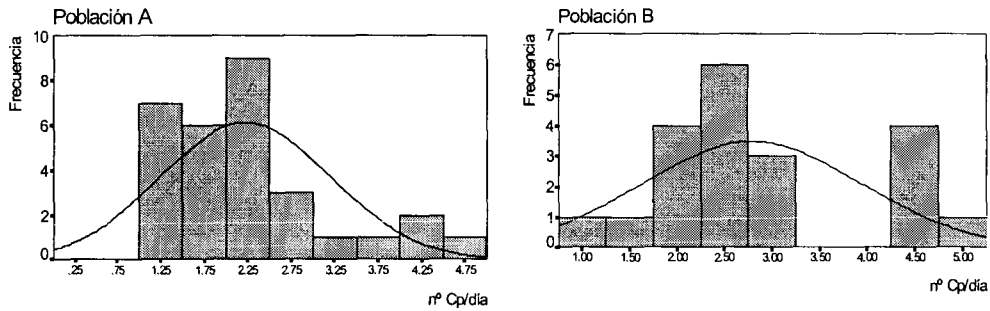


Figura V.14. Distribución de frecuencias de monitorización intensiva de las concentraciones plasmáticas evaluadas. Poblaciones A y B.

De la tabla V.36 se deduce que las concentraciones en plasma se monitorizan cada 2.23 (0.98) días de tratamiento en la población A, mientras que en la población B, las concentraciones en plasma se monitorizan una media de cada 2.79 (1.14) días de tratamiento, es decir, transcurre más tiempo entre cada monitorización.

Tabla V.36. Media, desviación estándar, mediana, CV, e intervalo de confianza del 95% de la frecuencia normalizada de monitorización intensiva. Poblaciones A y B.

Población	Media	DE	Mediana	CV (%)	IC95%
A	2.226	0.975	2.038	43.8%	1.862 , 2.590
B	2.790	1.141	2.500	40.9%	2.256 , 3.324

La tabla V.37 contrasta la normalidad en la distribución para la variable frecuencia normalizada de monitorización intensiva.

Tabla V.37. Frecuencia normalizada de monitorización intensiva. Prueba de normalidad y homogeneidad de varianzas. Poblaciones A y B.

Población	Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Prueba de Levene	p
A	0.189	0.007	no	0.883	>0.05
B	0.200	0.034	no		

Aunque las varianzas son homogéneas (estadístico de Levene 0.883, $p > 0.05$), la distribución de la variable no se ajusta a la normalidad, por lo que para verificar la presencia de diferencias en el valor central de la frecuencia de monitorización se han empleado, además de técnicas paramétricas, técnicas no paramétricas (tablas V.38 y V.39 respectivamente).

Tabla V.38. Prueba t de Student para la frecuencia de monitorización. Poblaciones A y B.

Población	Media	t Student	p
A	2.226	3.508	0.671
B	2.790		

Tabla V.39. Prueba de Mann-Whitney. Frecuencia de monitorización. Poblaciones A y B.

Población	n	Ámbito medio	U Mann - Whitney	p
A	30	27.57	238.0	0.218
B	20	22.40		

A pesar de la menor frecuencia normalizada de monitorización intensiva, las diferencias en las medias no alcanzan diferencias estadísticamente significativas.

Asimismo, se ha distinguido entre el número de concentraciones plasmáticas máximas en relación con el número de concentraciones plasmáticas mínimas evaluadas en ambos grupos.

Para evitar que las posibles diferencias entre el número de concentraciones plasmáticas máximas y mínimas evaluadas en los dos grupos estudiados se deban a la diferente duración del tratamiento con vancomicina, se ha construido el índice frecuencia normalizada de monitorización intensiva para C_{max} y C_{min} de la misma manera, es decir, mediante el inverso del número de C_{max} y C_{min} determinadas en cada paciente normalizado por la duración del tratamiento con este antibiótico.

En las tablas V.40. y V.41 se muestra la estadística descriptiva para la frecuencia de monitorización de la C_{max} para la población A y B y el contraste de normalidad. La prueba de Levene muestra como las varianzas de la frecuencia de monitorización de las concentraciones plasmáticas máximas entre la población A y B son homogéneas.

Tabla V.40. Frecuencia normalizada de monitorización intensiva de las concentraciones plasmáticas máximas. Poblaciones A y B.

Población	Media	DE	CV (%)	Mediana	IC95%
A	7.039	6.843	97	4.583	4.484 , 9.595
B	6.664	3.185	48	5.500	5.173 , 8.155

Tabla V.41. Prueba de normalidad y homogeneidad de varianzas para la frecuencia normalizada de monitorización intensiva de las concentraciones plasmáticas evaluadas. Poblaciones A y B.

Población	Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Prueba de Levene	p
A	0.302	0.000	no	2.741	>0.05
B	0.199	0.036	no		

En las tablas V.42 y V.43 se presenta el contraste de igualdad de medias utilizando técnicas paramétricas y no paramétricas respectivamente.

Tabla V.42. Prueba t de Student para la frecuencia normalizada de monitorización intensiva de las concentraciones plasmáticas máximas evaluadas. Poblaciones A y B.

	Media	n	t Student	p
A	7.039	30	0.052	0.820
B	6.664	20		

Tabla V.43. Prueba de U de Mann-Whitney para el número de concentraciones plasmáticas máximas evaluadas. Poblaciones A y B.

Población	n	Ambito medio	U Mann-Whitney	p
A	30	23.42	237.5	0.215
B	20	28.63		

Se ha repetido el mismo procedimiento para determinar la presencia de diferencias en cuanto al número de concentraciones plasmáticas mínimas evaluadas en cada grupo. En las tablas V.44. y V.45 se muestra la estadística descriptiva para la frecuencia de monitorización de la C_{min} para la población A y B y el contraste de normalidad respectivamente. La prueba de homogeneidad de las varianzas (prueba de Levene), revela heterogeneidad de las varianzas.

Tabla V.44. Frecuencia normalizada de monitorización intensiva de las concentraciones plasmáticas mínimas evaluadas. Poblaciones A y B.

Población	Media	DE	CV (%)	Mediana	IC95%
A	3.649	1.137	31.1	3.437	3.224 , 4.073
B	5.199	2.271	43.7	5.000	4.137 , 6.262

Tabla V.45. Pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Levene para la frecuencia normalizada de monitorización intensiva de las concentraciones plasmáticas mínimas evaluadas. Poblaciones A y B.

Población	Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Prueba de Levene	p
A	0.119	>0.200	si	7.671	<0.05
B	0.196	0.043	no		

En las tablas V.46 y V.47 se presenta el contraste de igualdad de medias utilizando técnicas paramétricas y no paramétricas respectivamente.

Tabla V.46. Prueba t de Student para la frecuencia normalizada de monitorización intensiva de las concentraciones plasmáticas mínimas evaluadas. Poblaciones A y B

Población	Media	n	t Student	p
A	3.649	30	10.225	0.003
B	5.199	20		

Tabla V.47. Prueba de U de Mann-Whitney para la variable frecuencia normalizada de monitorización intensiva de las concentraciones plasmáticas mínimas. Poblaciones A y B.

Población	n	Ámbito medio	U Mann-Whitney	p
A	30	21.57	182.0	0.019
B	20	31.40		

Tanto las pruebas paramétricas como las no paramétricas confirman la presencia de diferencias en la frecuencia normalizada de monitorización intensiva de la C_{min} entre las poblaciones A y B, de manera que, la monitorización del C_{min} en la población B se realiza de forma más espaciada (cada 5 días frente a cada 3 días en la población A).

Finalmente, se ha evaluado la relación entre monitorización de las concentraciones plasmáticas máximas y las concentraciones plasmáticas mínimas determinadas en cada grupo. La tabla V.48. muestra la relación entre las C_{min}/C_{max} evaluadas en cada grupo.

Tabla V.48. Relación entre la monitorización de C_{min}/C_{max} . Poblaciones A y B.

Población	Media	DE	CV (%)	Mediana	IC95%
A	1.779	1.195	67.2	1.333	1.333 , 2.225
B	1.414	0.701	49.6	1.000	1.072 , 1.756

En las tablas V.49, V.50 y V51. se determina la normalidad de las distribuciones y contraste paramétrico y no paramétrico de los parámetros de tendencia central de la relación entre la monitorización de C_{min} frente a la monitorización de la C_{max} ya que, aunque, las varianzas son homogéneas, las variables presentan distribución no normal (tabla V.49).

Tabla V.49. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y homogeneidad de varianzas para la relación entre la monitorización entre C_{min}/C_{max} . Poblaciones A y B.

Población	Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Prueba de Levene	p
A	1.483	0.024	no	1.113	>0.05
B	1.631	0.001	no		

Tabla V.50. Prueba t de Student para la relación entre la monitorización de C_{min}/C_{max} . Poblaciones A y B

	Media	n	t Student	p
A	1.779	30	1.485	0.229
B	1.414	20		

Tabla V.51. Prueba de U de Mann-Whitney la relación entre la monitorización de C_{min}/C_{max} . Poblaciones A y B.

Población	n	Ámbito medio	U Mann-Whitney	p
A	30	27.93	227.0	0.128
B	20	21.85		

En definitiva, no se detectan diferencias en la relación en la relación C_{min}/C_{max} monitorizadas en las dos poblaciones evaluadas.

V.1.4.1. Análisis de las concentraciones plasmáticas fuera del ámbito terapéutico

En las tablas V.52 y V.53 se presenta el número de concentraciones plasmáticas evaluadas en la población A y B respectivamente, distinguiendo el número de concentraciones fuera del ámbito terapéutico por ser $C_{min} < 5 \text{ mg/L}$, $C_{min} > 10 \text{ mg/L}$ o bien $C_{max} > 40 \text{ mg/L}$.

Tabla V.52. Número de C_{min} y C_{max} evaluadas por paciente. Concentraciones plasmáticas de vancomicina fuera del ámbito terapéutico. Población A.

Pte	C_{min}	$C_{min} < 5 \text{ mg/L}$	$C_{min} > 10 \text{ mg/L}$	C_{max}	$C_{max} > 40 \text{ mg/L}$
1	8	1	5	5	2
2	3	0	1	3	0
3	3	0	1	2	1
4	3	1	1	3	2
5	4	3	0	4	1
6	4	0	2	2	0
7	4	1	1	4	0
8	3	2	0	2	0
9	4	0	2	3	1
10	5	0	5	5	0
11	3	0	2	3	0

Tabla V.52. Número de C_{min} y C_{max} evaluadas por paciente. Concentraciones plasmáticas de vancomicina fuera del ámbito terapéutico. Población A.

Pte	C_{min}	$C_{min} < 5\text{mg/L}$	$C_{min} > 10\text{mg/L}$	C_{max}	$C_{max} > 40\text{mg/L}$
12	3	1	1	3	1
13	4	0	4	4	0
14	4	0	2	3	1
15	8	0	5	5	0
16	5	0	4	3	1
17	4	1	0	4	0
18	5	1	2	4	0
19	15	5	4	12	3
20	3	0	0	2	0
21	6	0	2	3	0
22	5	2	2	2	0
23	4	1	3	1	0
24	3	1	2	3	0
25	6	0	3	1	0
26	4	0	2	2	1
27	4	2	0	1	0
28	3	0	0	3	0
29	4	3	1	3	0
30	4	2	0	1	0

Tabla V.53. Número de C_{min} y C_{max} evaluadas por paciente. Concentraciones plasmáticas de vancomicina fuera del ámbito terapéutico. Población B.

Pte	C_{min}	$C_{min} < 5\text{mg/L}$	$C_{min} > 10\text{mg/L}$	C_{max}	$C_{max} > 40\text{mg/L}$
1	3	2	1	3	2
2	9	1	3	7	2
3	3	2	0	1	0
4	1	0	1	2	1
5	2	0	0	2	1
6	2	0	0	2	1
7	2	0	2	2	1

Tabla V.53. Número de C_{\min} y C_{\max} evaluadas por paciente. Concentraciones plasmáticas de vancomicina fuera del ámbito terapéutico. Población B.

Pte	C_{\min}	C_{\min} < 5mg/L	C_{\min} > 10mg/L	C_{\max}	C_{\max} > 40mg/L
8	5	0	1	5	0
9	5	0	2	5	1
10	2	0	0	2	0
11	2	0	2	1	0
12	2	0	0	2	1
13	2	0	1	1	0
14	2	2	0	2	0
15	2	1	1	1	0
16	2	0	1	2	1
17	3	0	2	1	1
18	5	0	3	2	1
19	2	0	2	2	0
20	1	0	1	1	1

En la tabla V.54 se compara el porcentaje de pacientes en las poblaciones A y B, que presentan valores de la C_{\min} fuera del ámbito terapéutico mediante la prueba χ^2 con un grado de libertad.

Tabla V.54. Porcentaje de concentraciones plasmáticas mínimas fuera del ámbito terapéutico. Poblaciones A y B.

	Población A n (%)	Población B n (%)	$\chi^2_{0.05,1}$	p
N° C_{\min}	138	57		
C_{\min} < 5mg/L	27 (19.6%)	8 (14.0%)	0.838	> 0.05
C_{\min} > 10mg/L	57 (41.3%)	23 (40.4%)	0.982	> 0.05

En la tabla V.55 se compara el porcentaje de pacientes en las poblaciones A y B, que presentan valores del C_{\max} fuera del ámbito terapéutico.

Tabla V.55. Porcentaje de concentraciones plasmáticas máximas fuera del ámbito terapéutico. Poblaciones A y B.

	Población A	Población B	$\chi^2_{0.05,1}$	p
	n (%)	n (%)		
N° C _{max}	96	46	4.87	<0.05
C _{max} > 40mg/L	14 (14.6%)	14 (30.0%)		

V.1.5. Tratamientos concurrentes

La tabla V.56 muestra los tratamientos que los pacientes de la población A, recibieron simultáneamente al tratamiento con vancomicina.

Tabla V.56. Tratamiento concurrente. Población A

Paciente	Tratamiento	N° medicamentos
1	Dopamina, digoxina, captoprilo, ceftazidima, furosemida, albúmina, omeprazol, ranitidina, acenocumarol, lactulosa, heparina, heparina de bajo peso molecular, tiroxina, nutrición enteral	14
2	Dopamina, dobutamina, betalactámicos, gentamicina, cefotaxima, ranitidina, fenitoina, vitamina K, nutrición parenteral, nutrición enteral	10
3	Captoprilo, digoxina, nitroglicerina, dopamina, dobutamina, ceftazidima, furosemida, propofol, ranitidina, glibenclamida, nutrición enteral	12
4	Amiodarona, captoprilo, nitroglicerina, dobutamina, furosemida, albúmina, ceftazidima, midazolam, propofol, sucralfato, heparina de bajo peso molecular, bicarbonato, nutrición enteral	13
5	Dopamina, piperazilina/tazobactam, furosemida, albúmina, fentanilo, morfina, propofol, noradrenalina, omeprazol, ranitidina, heparina de bajo peso molecular, nutrición enteral.	12
6	Dopamina, noradrenalina, dobutamina, gentamicina, metronidazol, aztreonam, amikacina, albúmina, morfina, midazolam, fentanilo, ranitidina, sucralfato, heparina de bajo peso molecular, atracurio, nutrición parent.	16
7	Amiodarona, nitroglicerina, metronidazol, cefotaxima, ampicilina, albúmina, morfina, ranitidina, omeprazol, heparina de bajo peso molecular, nutrición parenteral.	11

Tabla V.56. Tratamiento concurrente. Población A

Paciente	Tratamiento	Nº medicamentos
8	Dopamina, cefuroxima, bicarbonato, imipenem/cilastatina, furosemida, albúmina, morfina, ketorolaco, ranitidina, heparina de bajo peso molecular, nutrición enteral	11
9	Dopamina, noradrenalina, nitroglicerina, digoxina, imipenem/cilastatina, piperacilina, gentamicina, amikacina, anfotericina B, fluconazol, furosemida, albúmina, propofol, morfina, sucralfato, omeprazol, ranitidina, HBPM, octreótido, atracurio, hidrocortisona, nutrición enteral	22
10	Dopamina, betalactámicos, metronidazol, gentamicina, cefazolina, aztreonam, furosemida, espironolactona, albúmina, morfina, propofol, ranitidina, omeprazol, HBPM, metoclopramida, vitamina K, nutrición enteral, nutrición parenteral	18
11	Dopamina, dobutamina, amiodarona, ceftazidima, cefotaxima, metronidazol, espironolactona, piperacilina/tazobactam, ranitidina, sucralfato, omeprazol, HBPM, teofilina, metoclopramida, nutrición parenteral.	15
12	Dopamina, dobutamina, nitroglicerina, ceftazidima, cefotaxima, furosemida, albúmina, midazolam, sucralfato, fenitoina, HBPM, nutrición parenteral, nutrición enteral.	13
13	Dopamina, amiodarona, gentamicina, tobramicina, imipenem/cilastatina, ceftazidima, albúmina, HBPM, carbamazepina, nutrición parenteral, nutrición enteral.	11
14	Dopamina, dobutamina, nitroglicerina, digoxina, diltiazem, gentamicina, piperacilina/tazobactam, furosemida, albúmina, morfina, midazolam, propofol, ketorolaco, omeprazol, ranitidina, HBPM, teofilina, metoclopramida, nutrición parenteral.	19
15	Dopamina, noradrenalina, amiodarona, verapamilo, aztreonam, gentamicina, morfina, midazolam, propofol, albúmina, ranitidina, heparina, teofilina, corticoides, succinilcolina, acenocumarol, nutrición parenteral	17
16	Dopamina, amiodarona, imipenem/cilastatina, ceftazidima, albúmina, ketorolaco, ranitidina, clodronato, teofilina, HBPM, nutrición parenteral, nutrición enteral.	12
17	Dopamina, imipenem/cilastatina, metronidazol, ceftazidima, cloxacilina, furosemida, albúmina, midazolam, propofol, morfina, ketorolaco, ranitidina, HBPM, atracurio, nutrición parenteral.	15
18	Dopamina, imipenem/cilastatina, gentamicina, anfotericina B, fluconazol, furosemida, albúmina, morfina, propofol, midazolam, HBPM, ranitidina, corticoides, succinilcolina, nutrición enteral, nutrición parenteral	16

Tabla V.56. Tratamiento concurrente. Población A

Paciente	Tratamiento	Nº medicamentos
19	Dopamina, dobutamina, noradrenalina, gentamicina, metronidazol, ceftazidima, imipenem/cilastatina, fluconazol, furosemida, albúmina, midazolam, propofol, morfina, ranitidina, HBPM, succinilcolina, atracurio, nutrición parenteral.	18
20	Dopamina, dobutamina, amiodarona, eritromicina, amoxicilina, fluconazol, albúmina, midazolam, propofol, ranitidina, omeprazol, teofilina, corticoides, HBPM, metoclopramida, diclofenaco, vitamina K, atracurio, nutrición enteral.	19
21	Dobutamina, lidocaina, nitroglicerina, fluconazol, ampicilina, imipenem/cilastatina, meropenem, morfina, midazolam, albúmina, omeprazol, ranitidina, HBPM, octreótido, nutrición parenteral, nutrición enteral	16
22	Dopamina, lidocaina, amiodarona, enalapril, imipenem/cilastatina, ceftazidima, ciprofloxacino, metronidazol, morfina, omeprazol, ranitidina, HBPM, teofilina, nutrición parenteral, nutrición enteral.	15
23	Dopamina, dobutamina, captopril, piperacilina/tazobactam, furosemida, albúmina, propofol, midazolam, atracurio, ranitidina, HBPM, nutrición parenteral, nutrición enteral.	14
24	Dobutamina, amiodarona, piperacilina/tazobactam, fluconazol, albúmina, morfina, propofol, ranitidina, HBPM, teofilina, nutrición parenteral, nutrición enteral.	12
25	Dopamina, dobutamina, noradrenalina, ceftazidima, metronidazol, fluconazol, amikacina, furosemida, albúmina, midazolam, ranitidina, propofol, HBPM, octreótido, atracurio, corticoides, salbutamol, nutrición enteral.	18
26	Dopamina, dobutamina, noradrenalina, nitroglicerina, piperacilina/tazobactam, furosemida, albúmina, midazolam, propofol, alfentanilo, omeprazol, HBPM, nutrición enteral, nutrición parenteral.	14
27	Dopamina, dobutamina, piperacilina/tazobactam, amikacina, ampicilina/sulbactam, tobramicina, furosemida, fentanilo, midazolam, propofol, morfina, omeprazol, ranitidina, HBPM, teofilina, atracurio, nutrición enteral.	17
28	Dopamina, imipenem/cilastatina, furosemida, morfina, fentanilo, alfentanilo, midazolam, metamizol, ranitidina, omeprazol, HBPM, corticoides, metoclopramida, nutrición enteral, nutrición parenteral.	15
29	Dobutamina, lidocaina, imipenem/cilastatina, piperacilina/tazobactam, gentamicina, tobramicina, fentanilo, morfina, propofol, midazolam, atracurio, omeprazol, HBPM, nutrición parenteral, nutrición enteral.	15

Tabla V.56. Tratamiento concurrente. Población A

Paciente	Tratamiento	Nº medicamentos
30	Dopamina, dobutamina, amiodarona, digoxina, imipenem/cilastatina, fluconazol, furosemida, midazolam, fentanilo, metamizol, ranitidina, heparina, HBPM, nutrición parenteral, nutrición enteral.	15

La tabla V.57 muestra los tratamientos que los pacientes de la población B, recibieron simultáneamente al tratamiento con vancomicina.

Tabla V.57. Tratamiento concurrente. Población B.

Paciente	Tratamiento	Nº medicamentos
1	Dopamina, dobutamina, penicilina G, amikacina, metronidazol, piperacilina/tazobactam, fluconazol, ceftazidima, morfina, midazolam, flunitrazepam, diazepam, metadona, furosemida, albúmina, almagato, omeprazol, ranitidina, sucralfato, HBPM, pancuronio, atracurio, vecuronio, obidoxima, metoclopramida, lactitol, vitamina B12, vitamina K, nutrición enteral.	29
2	Dopamina, dobutamina, digoxina, nitroglicerina, piperacilina/tazobactam, imipenem/cilastatina, fluconazol, furosemida, albúmina, midazolam, propofol, sucralfato, ranitidina, omeprazol, heparina, HBPM, pancuronio, lactulosa, metoclopramida, vitamina K, nutrición parenteral, nutrición enteral.	22
3	Dopamina, dobutamina, imipenem/cilastatina, amikacina, albúmina, propofol, midazolam, morfina, atracurio, sucralfato, ranitidina, HBPM, nutrición parenteral, nutrición enteral.	14
4	Dopamina, digoxina, tobramicina, albúmina, omeprazol, ranitidina, sucralfato, teofilina, metilprednisolona, HBPM, nutrición enteral.	11
5	Dopamina, dobutamina, nitroglicerina, digoxina, cefotaxima, gentamicina, cloxacilina, albúmina, furosemida, HBPM, heparina, lactulosa	12
6	Dopamina, dobutamina, noradrenalina, lidocaina, gentamicina, piperacilina/tazobactam, albúmina, manitol, propofol, sucralfato, ranitidina, HBPM, nutrición parenteral, nutrición enteral.	14
7	Imipenem/cilastatina, ciprofloxacino, gentamicina, metronidazol, piperacilina/tazobactam, albúmina, propofol, ketorolaco, fentanilo, ranitidina, sucralfato, HBPM, nutrición parenteral, nutrición enteral	14
8	Dopamina, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, morfina, propofol, haloperidol, sucralfato, ranitidina, HBPM, teofilina, salbutamol, nutrición parenteral, nutrición enteral.	13

Tabla V.57. Tratamiento concurrente. Población B.

Paciente	Tratamiento	Nº medicamentos
9	Dopamina, dobutamina, digoxina, captoprilo, imipenem/cilastatina, fluconazol, furosemida, fentanilo, morfina, midazolam, metamizol, ranitidina, HBPM, nutrición parenteral, nutrición enteral.	15
10	Tobramicina, piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam, propofol, morfina, midazolam, albúmina, ranitidina, omeprazol, HBPM, atracurio, succinilcolina, nutrición parenteral	13
11	Dopamina, dobutamina, adrenalina, noradrenalina, cefotaxima, ceftazidima, albúmina, furosemida, ketorolaco, propofol, midazolam, fentanilo, omeprazol, HBPM, succinilcolina, atracurio, nutrición parenteral.	18
12	Dopamina, dobutamina, digoxina, amiodarona, captoprilo, ácido acetil salicílico, ibopamina, ceftazidima, imipenem/cilastatina, furosemida, midazolam, propofol, morfina, ranitidina, HBPM, haloperidol, succinilcolina, atracurio, hidroxietilalmidón, nutrición enteral, nutrición parenteral.	21
13	Dopamina, dobutamina, digoxina, gentamicina, furosemida, albúmina, acetazolamida, metamizol, morfina, propofol, midazolam, fentanilo, ketorolaco, omeprazol, sucralfato, ranitidina, HBPM, haloperidol, teofilina, salbutamol, corticoides, nutrición enteral	22
14	Lidocaina, amiodarona, imipenem/cilastatina, piperacilina/tazobactam, albúmina, midazolam, morfina, metamizol, ketorolaco, ranitidina, omeprazol, HBPM, vitamina K, teofilina, nutrición parenteral.	15
15	Dopamina, dobutamina, imipenem/cilastatina, piperacilina/tazobactam, anfotericina B, albúmina, furosemida, fentanilo, propofol, midazolam, ranitidina, HBPM, succinilcolina, pancuronio, gelatina, nutrición parenteral, nutrición enteral.	16
16	Dopamina, dobutamina, lidocaina, imipenem/cilastatina, midazolam, ranitidina, HBPM, fenitoína, clonazepam, tiopental, pancuronio, metoclopramida, ác. valproico, hidroxietilalmidón, nutrición parenteral, nutrición enteral.	15
17	Dopamina, dobutamina, imipenem/cilastatina, ceftazidima, fluconazol, morfina, propofol, ranitidina, HBPM, nutrición parenteral.	10
18	Lidocaina, amiodarona, imipenem/cilastatina, ceftazidima, manitol, furosemida, morfina, midazolam, propofol, metamizol, ranitidina, HBPM, metoclopramida, ácido acetil salicílico, teofilina, nutrición enteral	16
19	Dopamina, dobutamina, digoxina, aminoglucósidos, piperacilina/tazobactam, furosemida, propofol, ranitidina, HBPM, expansores plasmáticos, nutrición parenteral, nutrición enteral.	11

Tabla V.57. Tratamiento concurrente. Población B.

Paciente	Tratamiento	Nº medicamentos
20	Dopamina, dobutamina, digoxina, imipenem/cilastatina, ciprofloxacino, albúmina, furosemida, metamizol, propofol, midazolam, fentanilo, ranitidina, heparina, pancuronio, vitamina K, nutrición parenteral, nutrición enteral.	17

La media de medicamentos administrada por paciente en la población A es de 15,2 (3.5), mientras que en la población B fue de 15.8 (4.62).

La figura V.15. muestra el porcentaje de pacientes que reciben los tratamientos que, según las tablas V.56 y V57, se administran con mayor frecuencia.

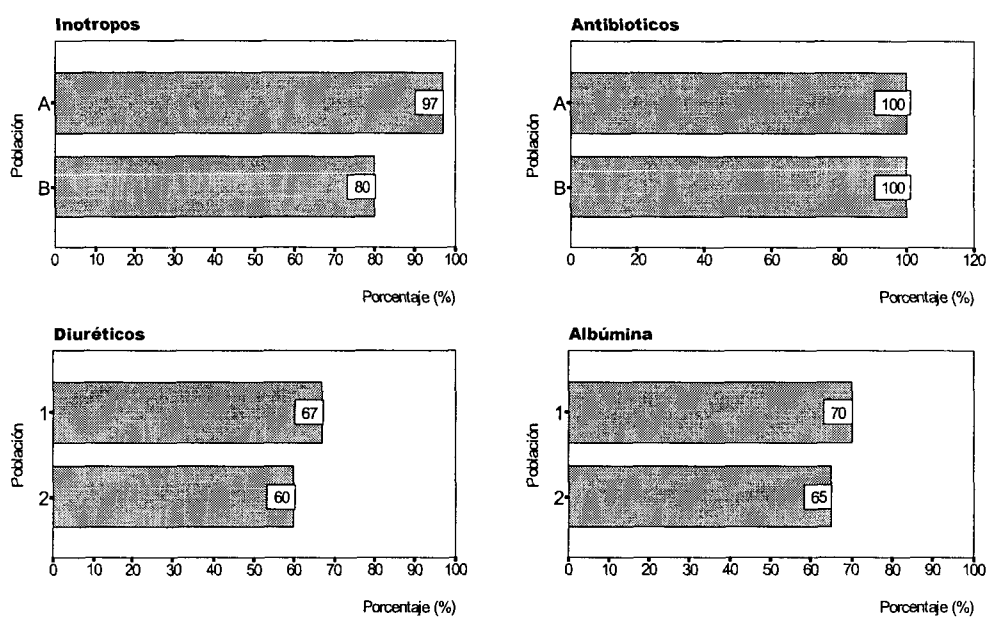


Figura V.15. Porcentaje de pacientes con los tratamientos administrados con mayor frecuencia.

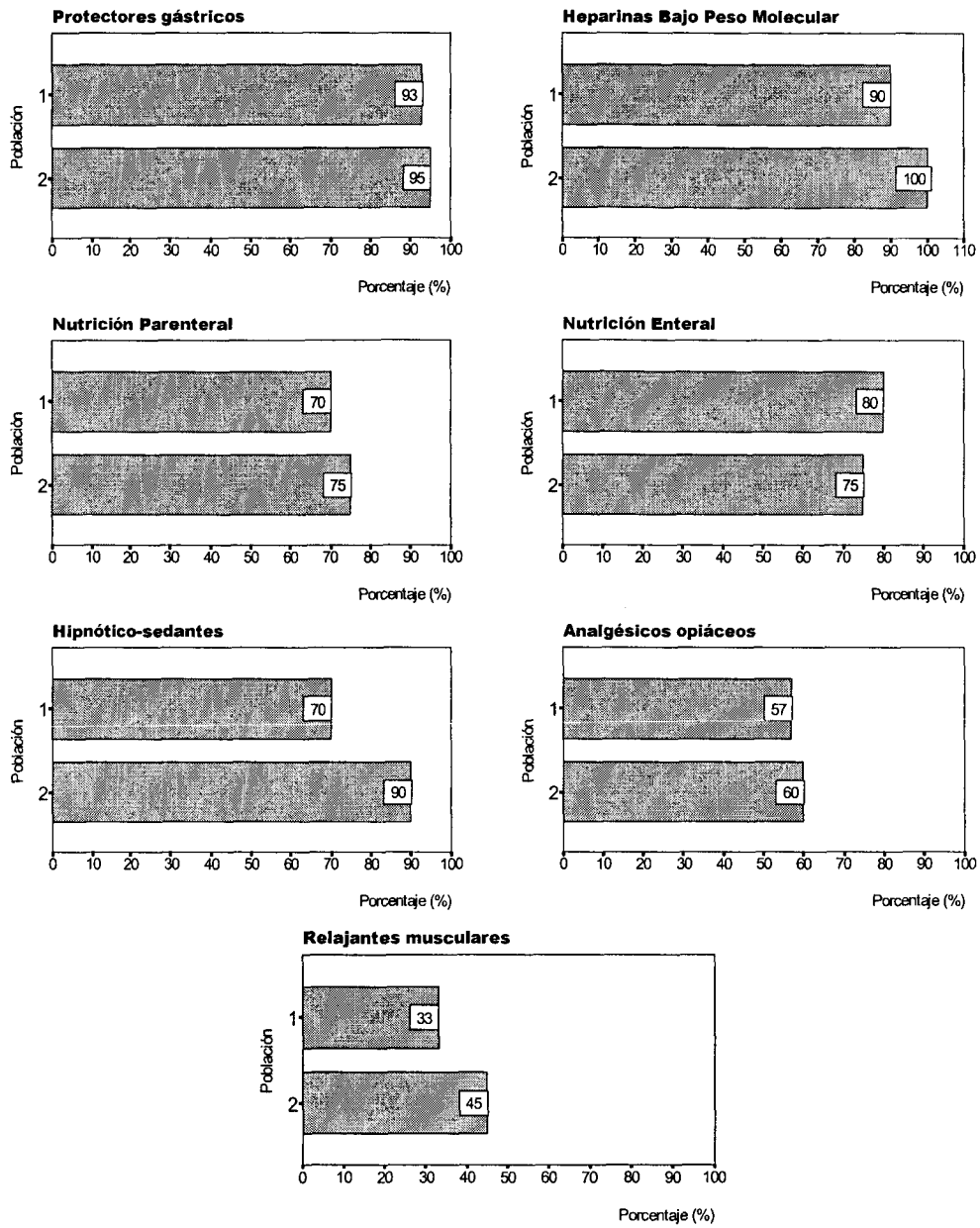


Figura V.15. Porcentaje de pacientes con los tratamientos administrados con mayor frecuencia (cont).

V.1.6. Resultado en los pacientes.

V.1.6.1. Aclaramiento de creatinina al final del tratamiento

La tabla V.58 muestra el valor del aclaramiento de creatinina en la población A y B estimados según la ecuación Cockcroft y Gault, utilizando el peso corporal total (*Ecuación IV.1. y IV.2.*) al concluir el tratamiento con vancomicina.

Tabla V.58. Aclaramiento de creatinina (mL/min) al inicio y al final del tratamiento con vancomicina y variación experimentada. Poblaciones A y B.

Paciente	Población A			Población B		
	Cl _{cr} inicial ^(*)	Cl _{cr} final ^(*)	Δ	Cl _{cr} inicial	Cl _{cr} final ^(*)	Δ
1	53.75	85.97	32.22	98.46	98.46	0
2	55.72	111.43	55.71	29.35	32.16	2.81
3	42.76	46.57	3.81	110.86	51.72	-59.14
4	45.15	77.37	32.22	42.76	19.02	-23.74
5	105.92	105.92	0.00	81.01	120.00 ⁽¹⁾	38.99
6	21.95	30.74	8.79	50.72	84.70	33.98
7	46.57	56.92	10.35	55.72	60.81	5.09
8	74.76	66.08	-8.68	42.00	110.38	68.38
9	56.38	23.76	-32.62	56.54	46.27	-10.27
10	42.41	34.43	-7.98	88.26	66.20	-22.06
11	57.88	57.88	0.00	120 ⁽¹⁾	120 ⁽¹⁾	0.00
12	88.42	68.79	-19.63	77.27	110.28	33.01
13	105.92	62.99	-42.93	65.22	97.75	32.53
14	62.99	20.23	-42.76	77.07	88.13	11.06
15	120.00 ⁽¹⁾	120 ⁽¹⁾	0.00	51.70	28.72	-22.98
16	32.10	35.65	3.55	97.46	120 ⁽¹⁾	22.55
17	120.00 ⁽¹⁾	120 ⁽¹⁾	0.00	72.83	26.18	-46.65
18	100.24	73.67	-26.57	38.36	57.54	19.18
19	73.67	88.54	14.87	61.43	71.75	10.32
20	51.59	103.3	51.71	80.28	45.84	-34.44
21	30.57	30.57	0.00			
22	80.99	80.99	0.00			
23	52.28	27.32	-24.96			
24	61.45	51.15	-10.30			

Tabla V.58. Aclaramiento de creatinina (mL/min) al inicio y al final del tratamiento con vancomicina y variación experimentada. Poblaciones A y B.

Paciente	Población A			Población B		
	Cl _{cr} inicial ^(*)	Cl _{cr} final ^(*)	Δ	Cl _{cr} inicial	Cl _{cr} final ^(*)	Δ
25	43.39	120 ⁽¹⁾	76.61			
26	51.24	36.95	-14.29			
27	120 ⁽¹⁾	120 ⁽¹⁾	0.00			
28	120 ⁽¹⁾	120 ⁽¹⁾	0.00			
29	120 ⁽¹⁾	120 ⁽¹⁾	0.00			
30	15.40	60.01	44.61			

(*) según la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal total . ⁽¹⁾ cuando el aclaramiento de creatinina estimado supera 120 ml/min, se ha adoptado éste valor.

La tabla V.59. muestra la estadística descriptiva del aclaramiento de creatinina la inicio y al final del tratamiento con vancomicina en las poblaciones A y B.

Tabla V.59 Media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% del aclaramiento de creatinina al inicio y al final del tratamiento con vancomicina. Poblaciones A y B.

Población		Cl _{cr} inicial (mL/min)	Cl _{cr} final (mL/min)
A	Media	68.45	71.91
	DE	32.167	34.37
	Mediana	57.13	67.43
	IC95%	56.44, 80.46	58.22, 81.51
B	Media	69.84	72.80
	DE	24.891	34.116
	Mediana	69.025	68.975
	IC95%	59.075, 84.761	56.828, 88.763

La tabla V.60. muestra los resultados de la aplicación de la prueba de Kolmogorov-Smirnov al aclaramiento al final del tratamiento con vancomicina en las poblaciones A y B. Además, las varianzas son homogéneas dado que el estadístico de Levene arroja un valor de $p > 0.05$.

Tabla V.60. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y de Levene para el aclaramiento al final del tratamiento con vancomicina. Poblaciones A y B.

	Población	Z de Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Prueba de Levene	p
Cl_{cr} final	A	0.106	>0.200	si	0.000	0.98
	B	0.087	>0.200	si		

El gráfico V.16. muestra la media y el intervalo de confianza del 95% para el aclaramiento de creatinina al inicio y al final del tratamiento en las dos poblaciones evaluadas.

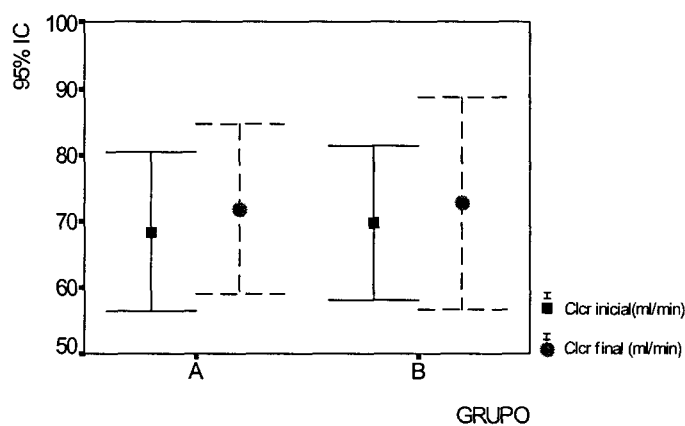


Figura V.16. Media e IC95% del aclaramiento de creatinina inicial (cuadrados) y final (círculos) discerniendo entre las poblaciones A y B .

Las tablas V.61. compara el aclaramiento de creatinina estimado según la ecuación de Cockcroft-Gault en función del peso corporal total al inicio y al final del tratamiento con vancomicina en las poblaciones A y B.

Tabla V.61. Prueba t de Student para el aclaramiento de creatinina al final del tratamiento con vancomicina. Poblaciones A y B.

Población	n	Media	t Student	p
A	30	69.845	0.008	0.929
B	20	72.795		

Si bien la media del aclaramiento de creatinina al final del tratamiento de las dos poblaciones no difiere, se ha analizado la presencia de diferencias en el aclaramiento inicial y final individualmente por paciente. Así, en la figura V.17. muestra las oscilaciones en el aclaramiento de creatinina entre el inicio y el final del tratamiento de vancomicina para cada uno de los pacientes evaluados en la población A y en la población B.

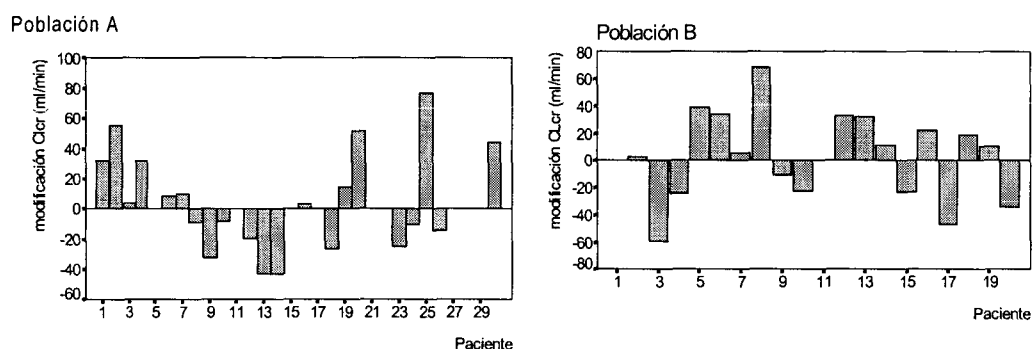


Figura V.17. Oscilación entre el Cl_{cr} al inicio y al final del tratamiento con vancomicina en la población A (izquierda) y B (derecha).

En las tablas V.62 y V.63. se contrasta la hipótesis nula (H_0) de que los valores de aclaramiento de creatinina al inicio y al final del tratamiento de los pacientes de las poblaciones A y B respectivamente no difieren. Para ello, la prueba estadística utilizada para contrastar dos medidas en una misma población es la prueba T para datos apareados.

Tabla V.62. Prueba T para datos apareados para el aclaramiento de creatinina antes y después de finalizar el tratamiento con vancomicina. Población A

Variables	Nº parejas	Diferencias medias (mL/min)	DE (mL/min)	IC95% (mL/min)	T	p
Cl _{cr} inicial-Cl _{cr} final	30	3.458	27.97	-6.99, 13.90	0.68	0.504

Tabla V.63. Prueba T para datos apareados para el aclaramiento de creatinina antes y después de finalizar el tratamiento con vancomicina. Población B

Variable	Nº parejas	Diferencias medias (mL/min)	DE (mL/min)	IC95% (mL/min)	T	p
Cl _{cr} inicial-Cl _{cr} final	20	2.93	31.630	-11.88 , 7.73	0.41	0.683

Se ha definido como criterio que denota la presencia de nefrotoxicidad, el aumento de la creatinina sérica en 0.5 mg/dL (Cimino 1987, Ryback 1990). En el grupo A, tres pacientes experimentaron un incremento en la creatinina sérica basal a lo largo del tratamiento superior a 0.5mg/dL (n=9,14 y 21), mientras que en el grupo B, seis pacientes experimentaron un incremento superior a 0,5mg/dL (n=4,5,6,16,17 y 19), no encontrándose diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes en ambos grupos ($\chi^2 = 3.24$, $p > 0.05$).

V.1.6.2. Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos

La duración de la estancia de los pacientes en la UCI fue de 37,73 (26,99) (ámbito 10-116) días en la población A, mientras que la duración de la estancia en la población B fue inferior, 25.50 (16.64) días. La tabla V.64 muestra la estadística descriptiva de la variable estancia hospitalaria distinguiendo entre la población A y B.

Tabla V.64. Duración de la estancia de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos. Poblaciones A y B.

Población	Media (días)	DE (días)	CV (%)	Mediana (días)	IC95% (días)
A	37.7	26.9	71.5	27.0	27.6 , 47.8
B	25.5	16.6	65.3	23.0	17.7 , 33.3

Tabla V.65. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y de Levene para la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Poblaciones A y B.

Población	Z de Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Prueba de Levene	p
A	0.174	0.020	no	4.932	0.031
B	0.186	0.068	si		

El contraste de la homogeneidad de varianzas de la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos revela heterogeneidad de las mismas (prueba de Levene, $p < 0.05$). Por ello, se han aplicado técnicas de comparación no paramétricas (tabla V.66).

Tabla V.66. Prueba U de Mann-Whitney para la variable estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Poblaciones A y B.

Población	n	Ámbito medio	U Mann-Whitney	p
A	30	28.27	217.0	0.100
B	20	21.35		

El resultado final del paciente (alta vs exitus - considerando que el paciente era exitus cuando fallece en UCI o dentro de las 48h siguientes tras ser alta de UCI-) fue, en la población A, de 13 exitus (43% de los pacientes) y 17 (57%) altas. El resultado final del paciente (alta vs exitus) fue, en la población B, de 10 exitus (50% de los pacientes) y 10 (50%). No se aprecian diferencias en el porcentaje de altas/exitus entre las poblaciones A y B. ($\chi^2_{0.05,1} = 0.21$; $p > 0.05$).

V.2. TÉCNICA ANALÍTICA.

V.2.1. Modelo de error de la técnica analítica

La precisión de la técnica analítica se determina en el intervalo de concentraciones plasmáticas que se espera obtener en cualquier paciente subsidiario de monitorización del tratamiento con vancomicina.

Para la determinación del modelo de error se evaluaron las concentraciones experimentales disponibles hasta la fecha del estudio, correspondientes a cada una de las concentraciones de referencia que proporciona el fabricante del método analítico (0, 7, 35 y 75 µg/mL) (tabla V.67.).

Tabla V.67. Concentraciones experimentales de vancomicina evaluadas, número de observaciones, concentraciones de referencia, desviación estándar y CV.

Concentración referencia (mg/L)	Nº Cp evaluadas	Concentración experimental (mg/L)	Desviación estándar (mg/L)	CV (%)
0.00	0	0,00	0,30	-
7.00	32	7,725	0.901	11.66
35.00	37	37,002	2.046	5.53
75.00	38	77,323	9.905	12.81

La tabla V.68. refleja los criterios de selección así como los parámetros para cada uno de los modelos de varianza evaluados.

Tabla V.68. Criterios de selección y coeficiente del modelo de error de la técnica

	Modelo	AIC	SS	Coefficientes
1	p_1	18,85891	67,6758	4,079994
2	$P_1 + p_2 \times Cp$	7,377619	2,326592	$1,520132 \cdot 10^{-3}$ 0,1332205
3	$P_1 \times Cp$	5,377704	2,326642	0,1331922

Tabla V.68. Criterios de selección y coeficiente del modelo de error de la técnica

	Modelo	AIC	SS	Coefficientes
4	$p_1 + p_2 \times Cp^2$	2,805749	0,7418837	0,9683721 1,673761.10 ⁻³
5	$p_1 \times Cp^2$	6,563447	3,129464	1,863799.10 ⁻³
6	$p_1 \times Cp + p_2 \times Cp^2$	3,485297	0,8792591	7,497381.10 ⁻² 8,413179.10 ⁻⁴
7	$p_1 + p_2 \times Cp + p_3 \times Cp^2$	2,376584	0,4041966	0,3870834 5,525664.10 ⁻² 1,033738.10 ⁻³

De acuerdo con los criterios de selección, el modelo que mejor ajusta los datos evaluados responde a una ecuación de segundo grado (modelo 7). La ecuación completa es:

[Ecuación V.1]

$$SD = 0,3870834 + 5,525664 \cdot 10^{-2} \times Cp + 1,033738 \cdot 10^{-3} \times Cp^2$$

La figura V.18 muestra el modelo de error del ensayo para vancomicina determinado por la Unidad de Farmacocinética.

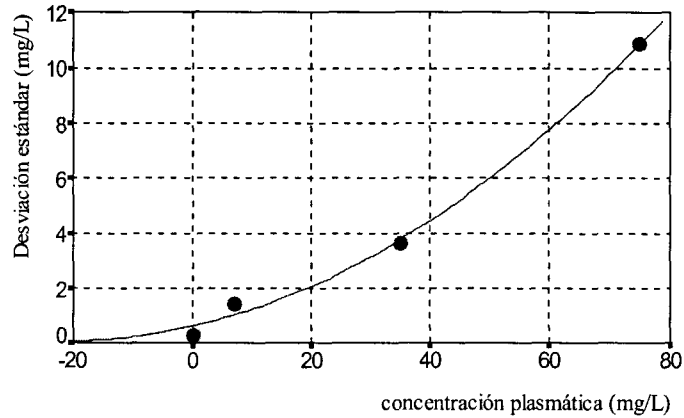


Figura V.18. Modelo de error para el ensayo de vancomicina (TDx-FLx).

V.2.2. Determinación del incremento y reducción mínima de dosis.

A partir de los datos antropométricos y de creatinina sérica inicial de los pacientes de la población A se ha simulado una población de 1000 pacientes con las características de peso corporal magro (PCM) y aclaramiento inicial de creatinina que se muestra en la tabla V.69.

Tabla V.69. Características antropométricas de la población simulada.

Parámetro	PCM (kg)	Clcr inicial (ml/min)
Media	66,37	56,99
Desviación típica	7,147	8,10
IC 95%	[56,49 , 57,50]	[65,92 , 66,81]

En la población simulada se ha determinado la concentración plasmática que se obtendría cuando se realiza la menor reducción posible en la práctica sobre el régimen posológico de vancomicina 1000mg/12h, que para el caso de vancomicina se ha fijado en 100 mg. Este paso se repite para el incremento más pequeño posible en la práctica clínica de la dosis de vancomicina (100mg).

Los valores medios de concentraciones plasmáticas (máximo y mínimo) obtenidos tras la simulación de dosis de 1100mg, 1000mg y 900mg se muestran en la tabla V.70.

Tabla V.70. Valores medios y DE de los valores de C_p máxima y mínima para dosis de 1100,1000 y 900mg de vancomicina administrados cada 12h.

		C_p ($\mu\text{g/mL}$) dosis 1100 mg	C_p ($\mu\text{g/mL}$) dosis 1000 mg	C_p ($\mu\text{g/mL}$) dosis 900 mg
C_{\max}	Media (DE)	36,21 (9.48)	32, 80 (1.88)	29,62 (7.81)
C_{\min}	Media (DE)	7,33 (3.41)	6,61 (1.33)	5,98 (2.91)

Se ha repetido la simulación generando las C_p tras la reducción y el aumento de las dosis en 250 mg (tabla V.71).

Tabla V.71. Valores medios y DE de los valores de C_p máxima y mínima para 1250mg, 1000mg y 750mg de vancomicina administrados cada 12h.

		C_p ($\mu\text{g/mL}$) dosis 1250 mg	C_p ($\mu\text{g/mL}$) dosis 1000 mg	C_p ($\mu\text{g/mL}$) Dosis 750 mg
C_{\max}	Media (DE)	40,94 (2.77)	32, 80 (1.88)	24,56 (1,66)
C_{\min}	Media (DE)	8,2 (1.71)	6,61(1.34)	4,94 (1,02)

La tabla V.72 muestra el error total del ensayo (TE) (apartado VI.4.15.) para los incrementos y reducciones de dosis simulados en las tablas V.70 y V.71.

Tabla V.72. TE estimado para C_{\max} y C_{\min} con incrementos y reducciones de dosis de 100 y 250 mg de vancomicina.

	TE (%) Δ 250 mg	TE (%) Δ 100 mg	TE (%) ∇ 100 mg	TE (%) ∇ 250 mg
C_{\max}	12.39	5.19	4.85	12.56
C_{\min}	12.37	5.44	4.76	12.67

El error total del ensayo de la C_{max} cuando la dosis se reduce y se incrementa en 100mg, 4.8% y 5.2 % respectivamente, es inferior al coeficiente de variación de la técnica analítica en el ámbito de la concentración plasmática máxima (calibrador M, 35,85 $\mu\text{g/ml}$, CV 5,53%, tabla V.67). De la misma manera, el coeficiente de variación de las C_{min} cuando la dosis se reduce y se incrementa en 100mg es de 4.7 y 5.4 % respectivamente, inferior al coeficiente de variación del ensayo en el ámbito de concentraciones plasmáticas mínimas (calibrador L 7,95 $\mu\text{g/mL}$, CV 11,66% tabla V.67). Por el contrario, el coeficiente de variación de la C_{max} cuando la dosis se reduce y se incrementa en 250 mg es de 12.6 y 12.4 % respectivamente; valor superior al coeficiente de variación de la técnica analítica en el ámbito de concentraciones manejado (calibrador M, 35,85 $\mu\text{g/ml}$, CV 5,53%, tabla V.67). Asimismo, el coeficiente de variación de las C_{min} tras la reducción y el incremento de la dosis en 250 mg, es de 12.7 y 12.4% respectivamente, superiores al CV de la técnica analítica en el ámbito de concentraciones plasmáticas mínimas, (calibrador L 7,95 $\mu\text{g/mL}$, CV 11,66% tabla V.67).

V.3. Selección del modelo farmacocinético

V.3.1. Regresión no lineal

Para determinar el modelo farmacocinético que mejor refleja la evolución de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo, los pares de valores concentración plasmática-tiempo de la población A (n=234 Cp) se ajustaron mediante regresión no lineal, utilizando sucesivamente el modelo monocompartimental y el modelo bicompartimental con administración en perfusión intravenosa intermitente.

En la figura V.19. se representan, los residuales obtenidos mediante ambos modelos frente a la concentración plasmática predicha. Se observa cómo la dispersión es mayor en el caso de los residuales obtenidos mediante el modelo monocompartimental.

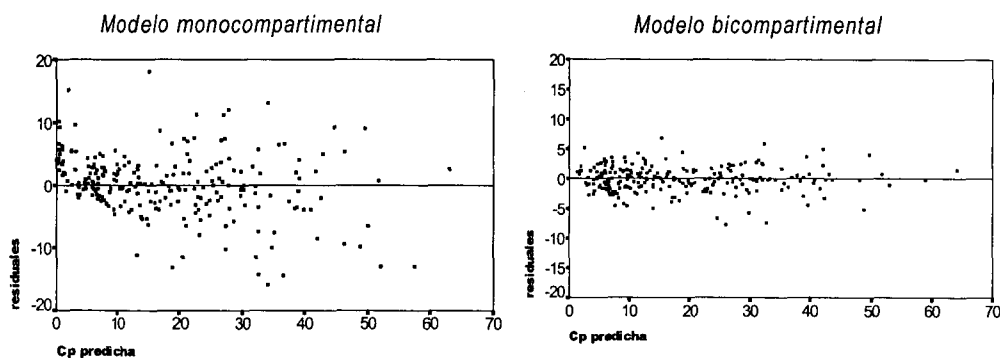


Figura V.19. Concentraciones plasmáticas predichas frente a los residuales obtenidos mediante el modelo monocompartimental y modelo bicompartmental.

La regresión no lineal se realizó mediante el programa PKS[®]. La tabla V.73. muestra los residuales obtenidos ajustando los pares de valores concentración plasmática - tiempo de la población A.

Tabla V.73. Media, desviación estándar, varianza e intervalo de confianza de los residuales obtenidos mediante regresión no lineal ajustando a un modelo mono y bicompartmental. Población A (n=234 Cp).

	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Varianza (mg/L) ²	Amplitud (mg/L)	IC95% (mg/L)
Monocompartimental	0,27	5.04	25.40	34.11	[-0.37 , 0.92]
Bicompartmental	-0,01	2.17	4.69	14.6	[-0.29 , 0.26]

Los gráficos de la figura V.20 representan las concentraciones plasmáticas estimadas frente a las observadas para el modelo monocompartimental y para el modelo bicompartmental. La línea central representa la pendiente de la recta de regresión y las curvas laterales el intervalo de confianza del 95%.

Para comparar los residuales obtenidos mediante los dos modelos, se ha contrastado previamente la normalidad de las distribuciones. Por lo que hace referencia a las varianzas, no se

cumple el requisito de homogeneidad ya que el estadístico de Levene, es estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

Tabla V.74. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y prueba de Levene para los residuales obtenidos mediante el modelo monocompartimental y bicompartimental. Población A.

	Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Prueba de Levene	p
Monocompartimental	0.0701	0.007	no	67.82	0.000
Bicompartimental	0.0439	>0.200	si		

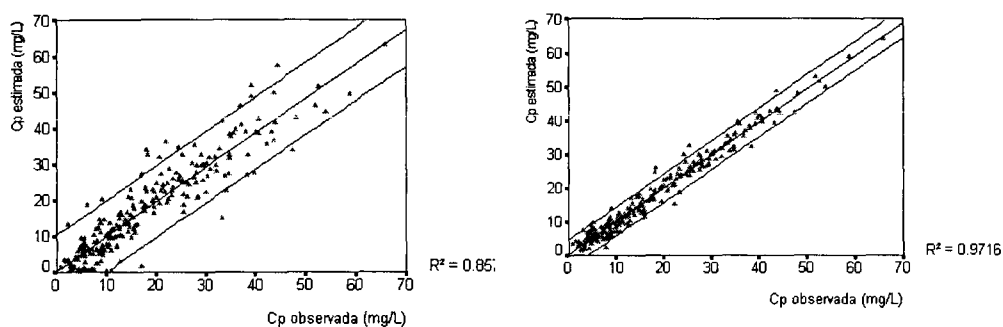


Figura V.20. Concentración plasmática observada frente a predicha, recta de regresión e intervalo de confianza 95%. Modelo monocompartimental (izquierda) y modelo bicompartimental (derecha).

Tabla V.75. Prueba t de Student de los residuales medios obtenidos mediante el modelo mono y bicompartimental.

Modelo	N	Media (mg/L)	t Student	p
Monocompartimental	294	0.272	0.644	0.423
Bicompartimental	294	-0.014		

Además, se ha evaluado la presencia de diferencias entre las medias de los residuales obtenidos con el modelo mono y bicompartimental mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos apareados, dado que las varianzas de los residuales no son homogéneas (tabla V.76.).

Tabla V.76. Prueba de Wilcoxon para los los residuales obtenidos mediante el modelo mono y bicompartimental.

Modelo	Rangos medios	Z Wilcoxon	p
Monocompartimental	117.54	-1.26	0.207
Bicompartimental	115.66		

Por otra parte, se ha determinado la capacidad predictiva de ambos métodos discerniendo entre la predicción de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y mínimas (C_{min}). La tabla V.77. muestra la estadística descriptiva para la predicción efectuada con el **modelo monocompartimental**.

Tabla V.77. Media, desviación estándar, varianza e intervalo de confianza de los residuales obtenidos para C_{max} y C_{min} mediante regresión no lineal ajustando a un modelo monocompartimental. Población A.

	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Varianza (mg/L) ²	IC95% (mg/L)
C_{min} (n=138)	0.19	4.17	17.36	[-0.50 , 0.88]
C_{max} (n=96)	0.39	6.12	37.51	[-0.85 , 1.63]

Tabla V.78. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para los residuales obtenidos para C_{max} y C_{min} mediante el modelo monocompartimental. Población A.

	Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Prueba de Levene	p
C_{min}	0.071	0.076	si	12.167	0.001
C_{max}	0.083	0.101	si		

Aunque se cumple el requisito de normalidad de las variables (tabla V.78), las varianzas no son homogéneas (prueba de Levene, $p < 0.05$).

Tabla V.79. Prueba t de Student de los residuales medios obtenidos para C_{max} y C_{min} mediante el modelo monocompartimental. Población A.

	N	Media (mg/L)	t Student	p
C_{min}	138	0.192	0.087	0.768
C_{max}	96	0.388		

Dado que las varianzas no son homogéneas se ha evaluado también la presencia de diferencias entre los residuales de C_{max} y C_{min} mediante la prueba de Mann-Whitney.

Tabla V.80. Prueba U de Mann-Whitney para la predicción de C_{max} vs C_{min} mediante el modelo monocompartimental. Población A.

	N	Ámbito medio	U Mann Whitney	p
C_{min}	138	117.88	6610.5	0.761
C_{max}	96	120.64		

La tabla V.81. muestra la estadística descriptiva para la predicción efectuada con el modelo bicompartimental, distinguiendo entre C_{max} y C_{min} .

Tabla V.81. Media, desviación estándar, varianza e intervalo de confianza de los residuales obtenidos para C_{max} y C_{min} mediante regresión no lineal ajustando a un modelo bicompartimental ($n=234$ Cp, población A).

	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Varianza (mg/L) ²	IC95% (mg/L)
C_{min} (n=138)	0.06	1.99	3.95	[-0.269 , 0.39]
C_{max} (n=96)	-0.13	2.41	5.81	[-0.615 , 0.36]

Tabla V.82. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para los residuales obtenidos para C_{max} y C_{min} mediante el modelo bicompartimental. Población A

	Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Prueba de Levene	p
C_{min} (n=138)	0.060	0.200	si	0.601	0.435
C_{max} (n=96)	0.081	0.132	si		

Además del requisito de normalidad, se cumple que las varianzas son homogéneas (estadístico de Levene 0.615, $p > 0.05$).

Tabla V.83. Prueba t de Student de los residuales medios obtenidos para C_{max} y C_{min} mediante el modelo bicompartimental. Población A.

	n	Media	t Student	p
C_{min}	138	0.062	0.433	0.511
C_{max}	96	-0.127		

Asimismo, se ha comparado la capacidad predictiva del C_{min} y C_{max} en función del modelo farmacocinético utilizado. En la tabla V.84 se contrasta la predicción de la concentración plasmática mínima efectuada ajustando los pares de valores Cp-tiempo a un modelo mono y bicompartimental sucesivamente.

Tabla V.84. Prueba t de Student de los residuales medios de la C_{min} obtenidos mediante el modelo monocompartimental frente al bicompartimental. Población A.. (n=138)

	n	Media (mg/L)	t Student	p
Monocompartimental	138	0.192	0.113	0.739
Bicompartimental	138	0.062		

Dado que las varianzas de los residuales de la C_{min} en función del modelo empleado no son homogéneas (prueba de Levene 30.129, $p < 0.05$), se ha evaluado la presencia de diferencias, mediante la prueba de Wilcoxon.

Tabla V.85. Prueba Wilcoxon para los residuales de la C_{min} en función del modelo farmacocinético empleado. Población A. (n=138).

	Ámbito medio	Z Wilcoxon	p
Monocompartimental	72.52	-0.945	0.345
Bicompartimental	67.18		

De la misma manera, en la tabla V.86 se contrasta la predicción de la C_{max} efectuada con el modelo mono y bicompartimental respectivamente.

Tabla V.86. Prueba t de Student de los residuales medios de la C_{max} obtenidos mediante el modelo monocompartimental frente al bicompartimental. Población A. (n=96).

	N	Suma de cuadrados	t Student	p
Monocompartimental	96	0.389	0.589	0.444
Bicompartimental	96	-0.127		

Dado que las varianzas de los residuales de la C_{max} en función del modelo empleado no son homogéneas (prueba de Levene 41.008, $p < 0.05$), se ha evaluado la presencia de diferencias, mediante la prueba de Wilcoxon.

Tabla V.87. Prueba Wilcoxon para los residuales de la C_{max} en función del modelo farmacocinético empleado. Población A (n=96).

	Ámbito medio	Z Wilcoxon	p
Monocompartimental	44.81	-0.984	0.325
Bicompartimental	49.87		

V.3.2. Modelo no lineal de efectos mixtos

Los pares de valores concentración plasmática – tiempo de la población A, se ajustaron sucesivamente a un modelo monocompartimental y a un modelo bicompartimental, mediante el método no lineal de efectos mixtos implementado en el programa NONMEM.

De acuerdo con el criterio de selección, los datos se ajustan mejor a un modelo bicompartimental por cuanto la diferencia en la FMO entre ambos modelos es estadísticamente significativa ($\chi^2 = 6,61$, $p < 0,01$) (tabla V.88).

La siguiente gráfica representa los residuales obtenidos utilizando cada modelo.

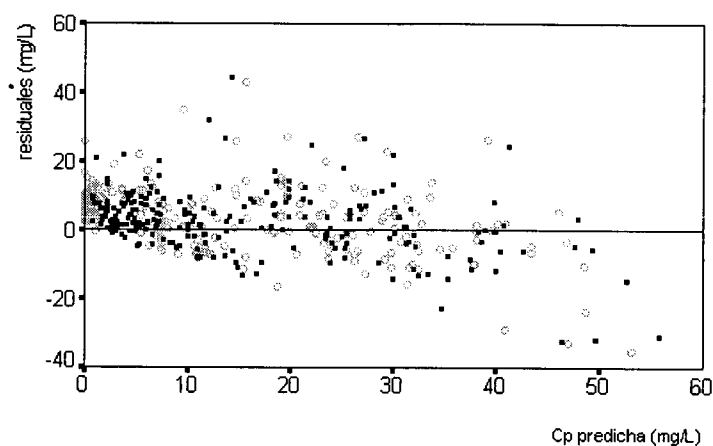


Figura V.21. Residuales obtenidos para el modelo monocompartimental (círculos grises) y bicompartimental (cuadrados negros) mediante el modelo no lineal de efectos mixtos.

Los parámetros obtenidos de cada modelo así como la función mínimo objetivo se muestra en la tabla V.88.

Tabla V.88. Selección del modelo farmacocinético (método no lineal de efectos mixtos). Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (EER%)	Parámetros de efecto aleatorio (media ± EE) (EER%)	FMO
Modelo nº 1:			1341.1
Monocompartimental			
(*) TVCL=θ ₁	θ ₁ = 34.3 ± 2.65 (7.7%)		
TVV=θ ₂	θ ₂ = 4.73 ± 0.68 (14%)		
Y=F+ε ₁		ε ₁ = 105 ± 23.1 (22%)	
Modelo nº 2:			1307.2
Bicompartimental			
TVCL=θ ₁	θ ₁ =4.50 ± 0.84 (18.7%)		
TVV1=θ ₂	θ ₂ =27.1 ± 2.93 (10.8%)		
TVQ=θ ₃	θ ₃ = 8.09 ±2.41 (29.8%)		
TVV2=θ ₄	θ ₄ = 166 ± 170 (102%)	ε ₁ = 91.4 ± 21.4 (23%)	
Y=F+ε ₁			
			ΔFMO= -33.9

(*) TVCL en mg/L, TVV1 en L, TVQ en L/h y TVV2 en L.

La tabla V.89 muestra la estadística descriptiva de los residuales obtenidos mediante el modelo no lineal de efectos mixtos ajustando los datos a un modelo mono y bicompartimental sucesivamente.

Tabla V.89. Media, DE, varianza e IC95% de los residuales obtenidos mediante el modelo no lineal de efectos mixtos ajustando a un modelo mono y bicompartimental. Población A (n=234 Cp).

	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Varianza (mg/L) ²	Amplitud (mg/L)	IC95% (mg/L)
Monocompartimental	3.66	9.63	92.79	78.11	[-4.87, 2.41]
Bicompartimental	2.70	9.19	84.51	76.54	[-3.90, 1.53]

Tabla V.90. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y de Levene para los residuales obtenidos mediante el modelo bicompartimental. Población A.

	Kolmogorov-Smirnov	p	Normalidad	Prueba Levene	p
Monocompartimental	1.073	0.200	si	7.30	0.370
Bicompartimental	1.217	0.103	si		

Además del requisito de normalidad contrastado en la tabla anterior, se cumple que las varianzas son homogéneas, por lo que se aplican pruebas de comparación paramétricas.

Tabla V.91. Prueba t de Student de los residuales medios obtenidos mediante los modelos mono y bicompartimental. Población A .

	n	Media	t Student	p
Monocompartimental	234	3.66	1.188	0.276
Bicompartimental	234	2.70		

Por otra parte, se ha discernido entre la predicción de la C_{max} y C_{min} cuando los datos se ajustan al modelo mono y bicompartimental, no apreciándose diferencias en la predicción entre ambos ($t=2.867$, $p=0.0917$ y $t=0.673$, $p=0.4129$ respectivamente).

V.4. Determinación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales

V.4.1. Método estándar en dos etapas.

Para la determinación de los parámetros farmacocinéticos en la población A, mediante el método estándar en dos etapas se han utilizado dos programas informáticos WinNonlin® y PKS®.

V.4.1.1. Método estándar en dos etapas (Programa WinNonlin®).

V.4.1.1.1. Selección de la ponderación

Para la selección de la mejor ponderación de las concentraciones plasmáticas para obtener los parámetros farmacocinéticos individuales mediante el método estándar en dos etapas implementado en el programa WinNonlin®, se ha procedido al ajuste de los pares de valores concentración plasmática tiempo ponderando la ecuación de regresión no lineal por los siguientes factores:

- 1: ponderación uniforme o método homocedástico (residuales ordinarios)
- $1 / C_p$: ponderación por el inverso de la concentración plasmática
- $1 / (C_p)^2$: ponderación por el inverso de la concentración plasmática al cuadrado
- $1 / C_p'$: ponderación por el inverso de la concentración plasmática predicha
- $1 / (C_p')^2$: ponderación por el inverso de la concentración plasmática predicha al cuadrado
- inverso de la varianza de la concentración plasmática estimada a partir de la función que define el modelo de error analítico (apartado V.2.).

El ajuste de las concentraciones plasmáticas se ha realizado mediante el modelo 9 de la librería de modelos farmacocinéticos de WinNonlin®, que corresponde al modelo bicompartimental extravasal en perfusión intravenosa intermitente. La ecuación del modelo es:

[Ecuación V.2]

$$C_t = A_1(e^{-\alpha t} - e^{-\alpha(t-t_0)}) + B_1(e^{-\beta t} - e^{-\beta(t-t_0)})$$

donde A_1 y B_1 son la concentración de fármaco en el compartimento 1 y en el compartimento 2 respectivamente a tiempo 1 expresadas en mg. α y β son las constantes de eliminación de primer orden asociadas al compartimento 1 y 2 respectivamente, expresadas en horas^{-1} y $C(t)$ es la concentración del fármaco a tiempo t expresada en mg/dL.

Las estimas iniciales aportadas para realizar el ajuste son los parámetros referidos en la bibliografía: $V_c=0,21 \text{ L/kg}$, para $K_{10}=0,3 \text{ h}^{-1}$ para $k_{12}=1,12 \text{ h}^{-1}$ y para $k_{21}=0,48 \text{ h}^{-1}$ Como algoritmo de búsqueda se ha empleado el algoritmo de gradiente de Gauss-Newton. El criterio de convergencia se ha fijado en 0.0001 y el número máximo de iteraciones en 1000.

El programa estima la media, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza de los parámetros principales, K_{10} , V_d , K_{12} , K_{21} y de los parámetros secundarios: AUC, α , β , V_{ss} , Cl. Además, proporciona la matriz de covarianza, matriz de correlación entre los distintos valores de los parámetros farmacocinéticos, los valores de C_p predichos y los residuales. El algoritmo realiza sucesivas iteraciones hasta alcanzar el criterio de convergencia o el número límite de iteraciones definido, con las correspondientes estimas de los parámetros en cada iteración.

La figura V.22 muestra los gráficos de dispersión de los residuales obtenidos según la ponderación definida para cada uno de los seis métodos descritos, frente a la concentración plasmática experimental.

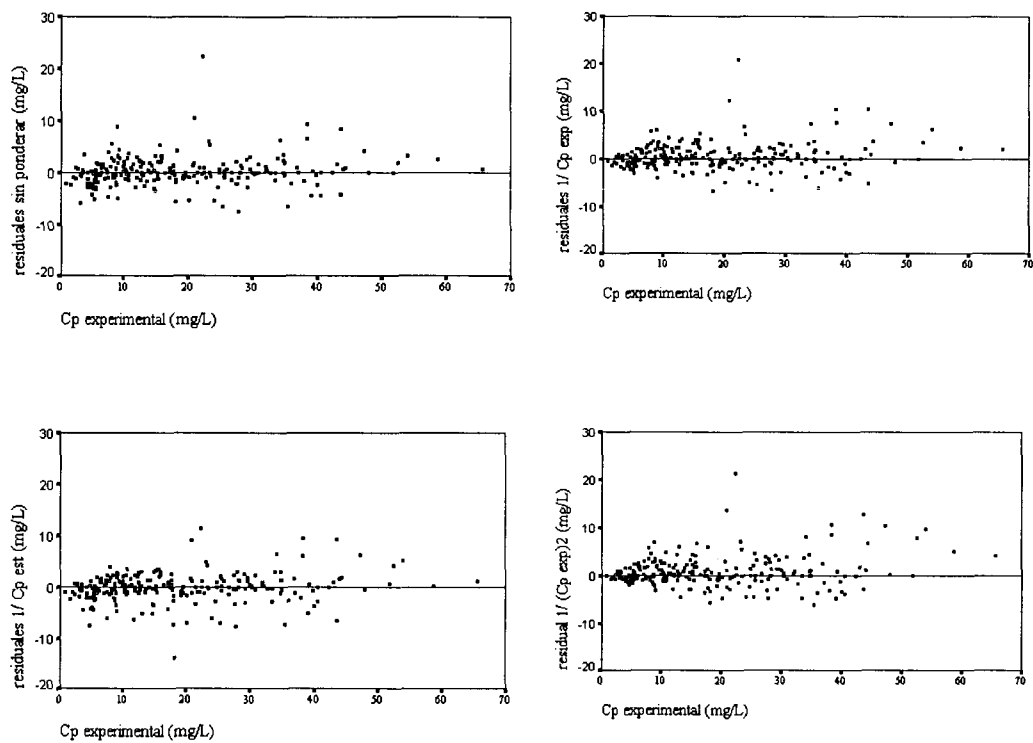


Figura V.22. Representación de los residuales ordinarios y ponderados frente a la concentración plasmática real. Regresión no lineal. WinNonlin®.

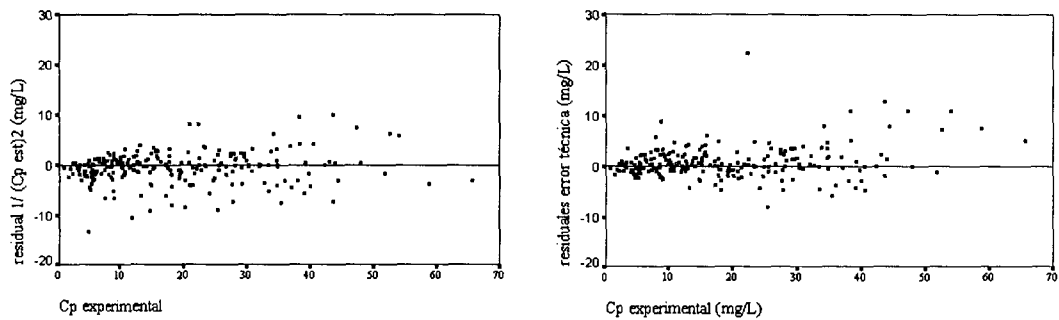


Figura V.22. Representación de los residuales ordinarios y ponderados frente a la concentración plasmática real. Regresión no lineal. WinNonlin®.

La figura V.23. muestra los diagramas de cajas e histograma de frecuencias de los residuales para cada uno de los métodos de ponderación evaluados.

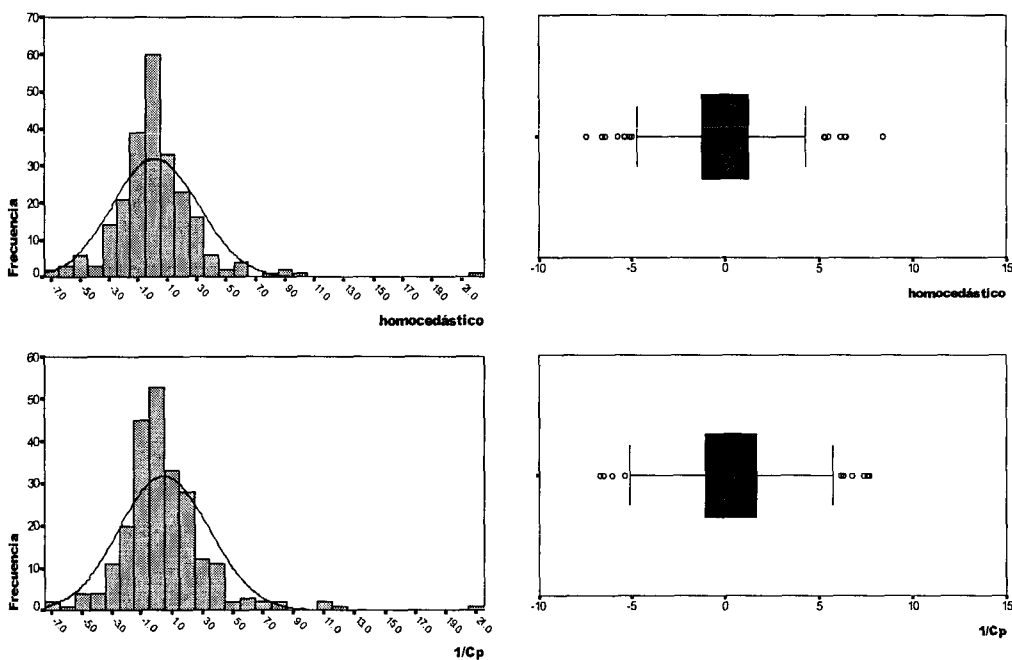


Figura V.23. Histograma de frecuencias y diagrama de cajas de los residuales ordinarios y ponderados. Regresión no lineal. WinNonlin®.

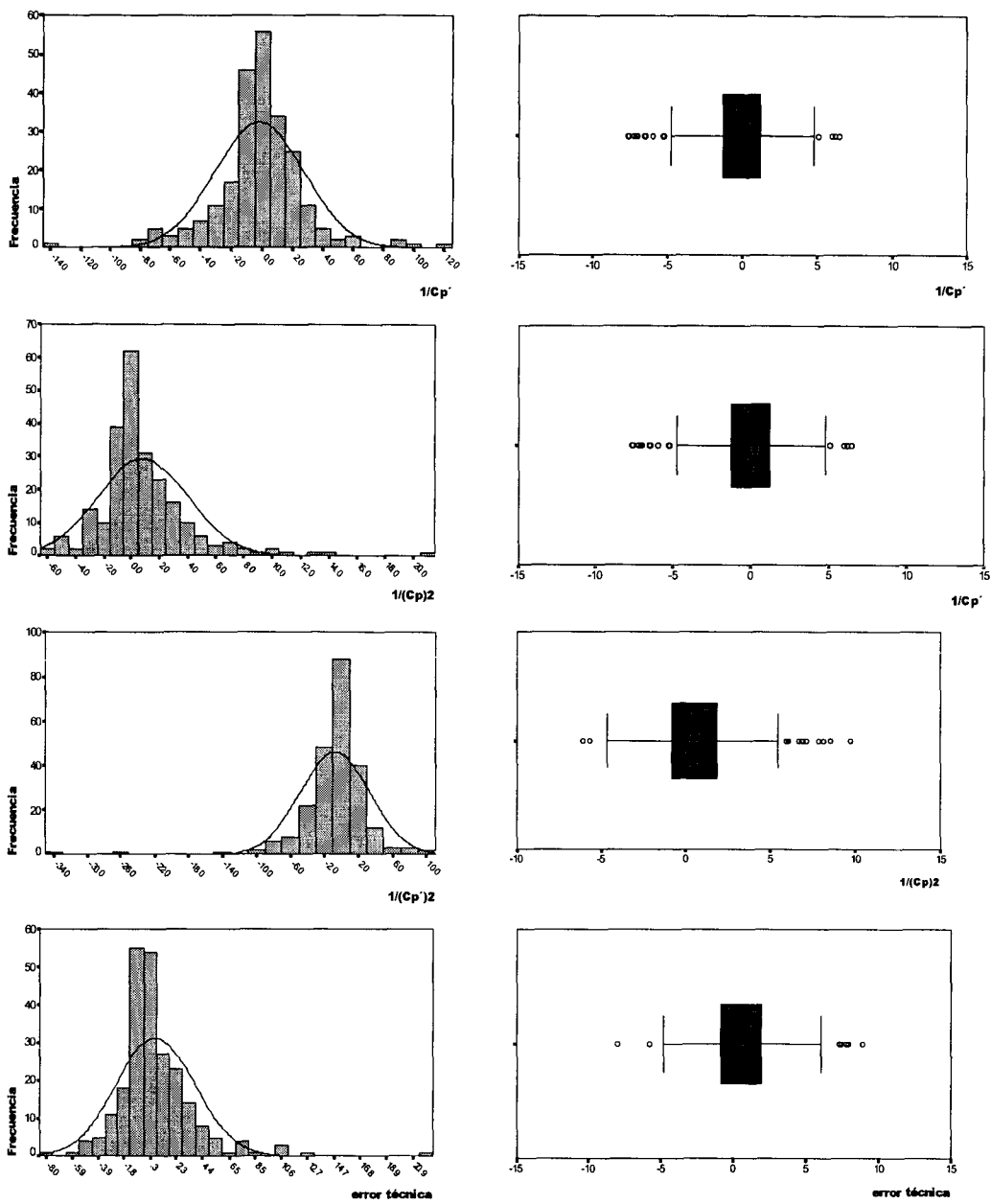


Figura V.23. Histograma de frecuencias y diagrama de cajas de los residuales ordinarios y ponderados. Regresión no lineal. WinNonlin®.

La tabla V.92. muestra la estadística descriptiva de los residuales obtenidos mediante cada uno de los criterios de ponderación.

Tabla V.92. Media, desviación estándar, error estándar e intervalo de confianza de los residuales ponderados tras eliminar los valores atípicos. Regresión no lineal. WinNonlin®.

	n	Media (mg/L)	DE (mg/L)	varianza (mg/L) ²	IC95% (mg/L)
Uniforme	217	0.06	1.80	3.26	-0.23 , 0.25
1/Cp	224	0.23	2.09	4.36	0.04 , 0.51
1/Cp'	215	-0.02	1.82	3.33	-0.26 , 0.22
1/(Cp) ²	219	0.26	2.05	4.19	-0.01 , 0.54
1/(Cp') ²	216	-0.40	2.18	4.78	-0.70 , -0.11
1/var	225	0.33	2.07	4.30	0.06 , 0.60

(*)Polinomio de error de la técnica analítica

Tabla V.93. Prueba de Kolmogorov-Smirnov de los residuales para los métodos de ponderación evaluados. Regresión no lineal. WinNonlin®.

	Estadístico de K-S	p	Normalidad	Estadístico Levene	p
Uniforme	0.753	0.622	si	1.476	0.195
1/Cp	1.088	0.186	si		
1/Cp'	0.760	0.611	si		
1/(Cp) ²	1.153	0.139	si		
1/(Cp') ²	1.213	0.106	si		
1/var (*)	0.143	0.143	si		

(*)Polinomio de error de la técnica analítica

Las medias a comparar reúnen los requisitos de normalidad y homocedasticidad previos a la aplicación del análisis de varianza (ANOVA).

Tabla V.94. Análisis de varianza de los residuales medios de los seis métodos de ponderación evaluados. Regresión no lineal. WinNonlin®.

	gl	Suma de cuadrados	Cuadrado Medio	F	p
Intergrupos	5	80.443	16.088	3.977	0.001
Intra grupos	1310	5298.28	4.045		
Total	1315	5378.727			

(¹) $Eta=0.1223$; $Eta^2=0.015$

Dado que el análisis de varianza arroja un valor significativo de p , se puede afirmar que la selección del método de ponderación condiciona la predicción. De hecho, el intervalo de confianza del 95% de la media de los residuales $1/C_p$, $1/C_p'^2$ y cuando se pondera por el inverso de la varianza del error de la técnica analítica no incluyen al cero, es decir se encuentran sesgados.

La aplicación posterior del test de Scheffé revela la existencia de diferencias entre los métodos $1/C_p^2$ y $1/C_p'^2$ y los métodos $1/C_p'^2$ y el error de la técnica. La aplicación de la prueba de LSD (diferencia mínima significativa) identifica estas diferencias entre el método 5 y todos los restantes.

Tabla V.95. Prueba de Scheffé de comparación múltiple para los residuales ponderados. Regresión no lineal. WinNonlin®.

	Uniforme	$1/C_p$	$1/C_p'$	$1/(C_p)^2$	$1/(C_p')^2$	Modelo de error
Uniforme	—					
$1/C_p$	no	—				
$1/C_p'$	no	no	—			
$1/(C_p)^2$	no	no	no	—		
$1/(C_p')^2$	no	no	no	si	—	
$1/var$ (¹)	no	no	no	no	si	—

(¹)Polinomio de error de la técnica analítica

Tabla V.96. Prueba LSD de comparaciones múltiples para los residuales ponderados. Regresión no lineal. WinNonlin®.

	Uniforme	1/Cp	1/Cp'	1/(Cp) ²	1/(Cp') ²	Modelo de error
Uniforme	—					
1/Cp	no	—				
1/Cp'	no	no	—			
1/(Cp) ²	no	no	no	—		
1/(Cp') ²	si	si	si	si	—	si
1/var (*)	no	no	no	no	si	—

(*)Polinomio de error de la técnica analítica

V.4.1.1.2. Estimación de los parámetros mediante WinNonlin®

Los gráficos de la figura V.24. muestra la evolución de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo para cada uno de los pacientes tras el ajuste sin ponderar, ya que este método y la ponderación por el inverso de la Cp predicha son los métodos que presentan menor valor medio de los residuales y de sus varianzas (tabla V.92). Por otra parte tampoco se detectan diferencias entre ambos métodos (tablas V.95 y 96).

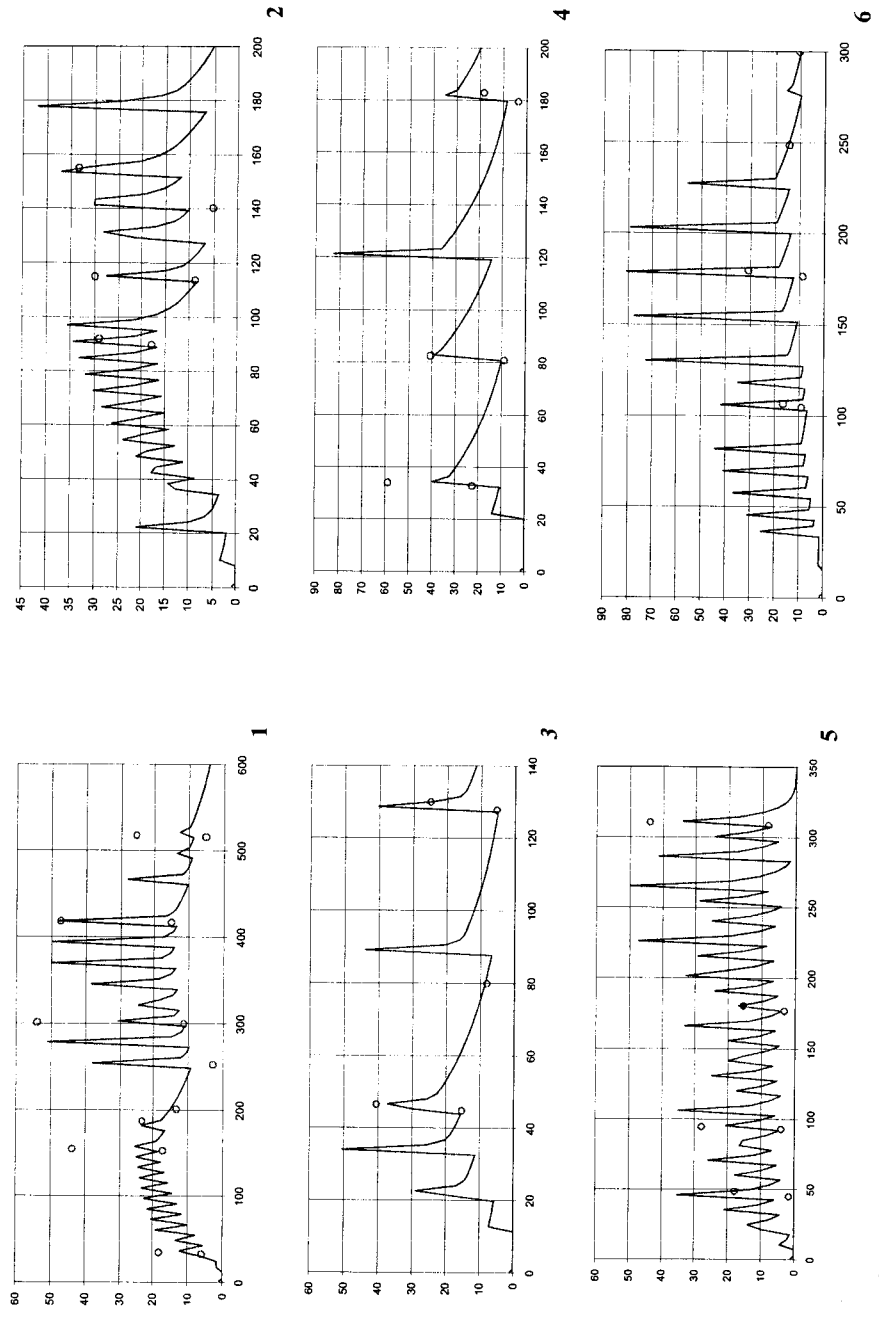
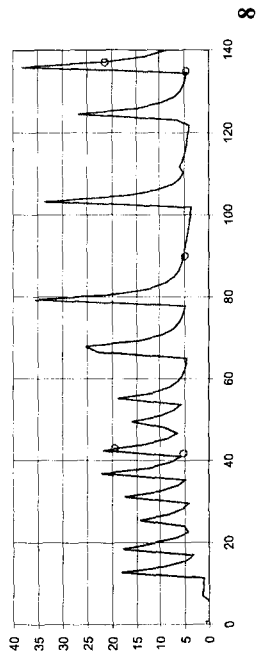
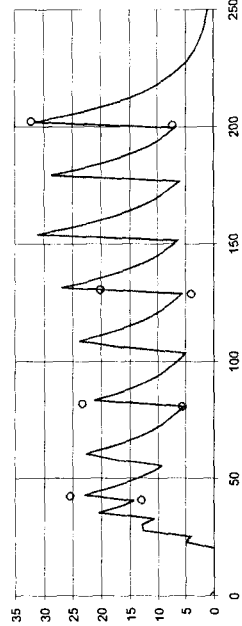


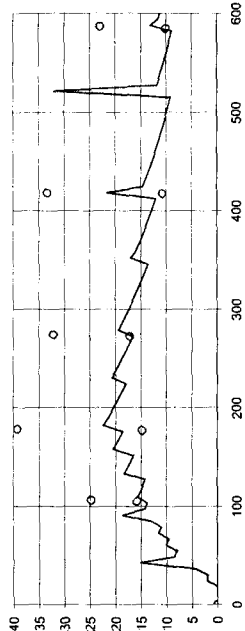
Figura V.24. Evolución de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo (WinNonlin®)



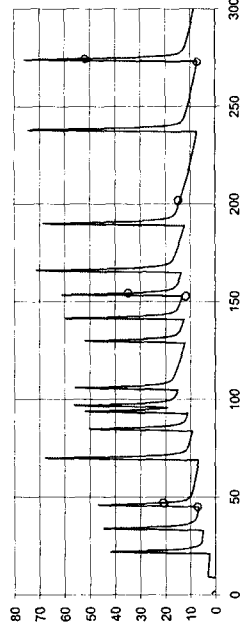
8



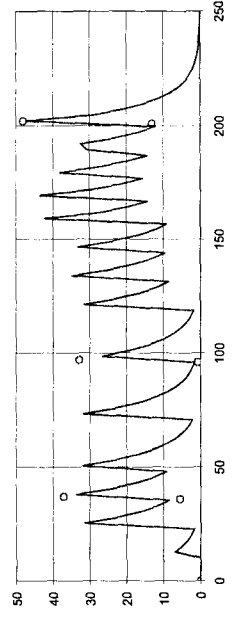
7



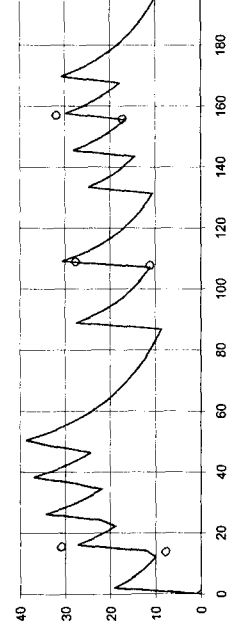
10



9



12



11

Figura V.24. Evolución de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo (WinNonlin®)

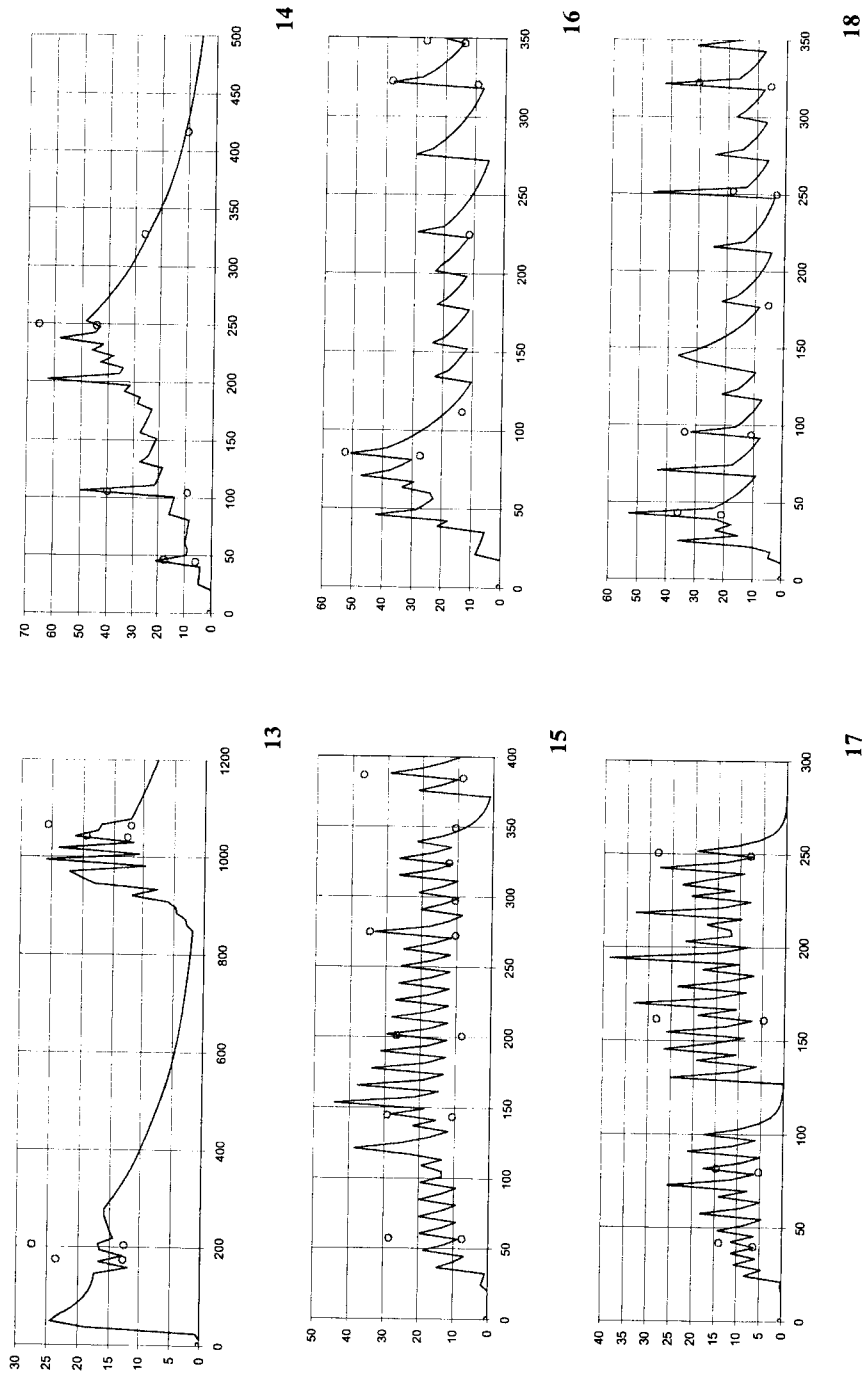
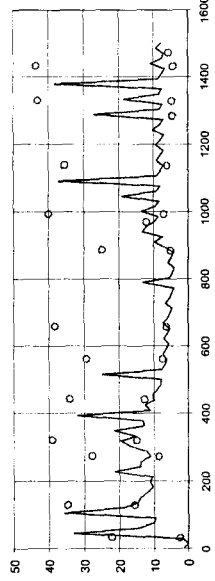
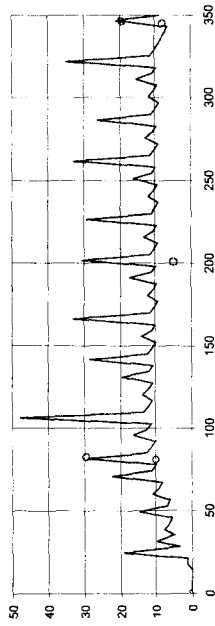


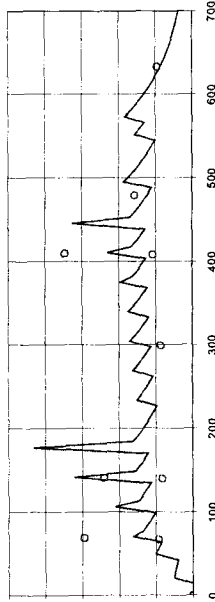
Figura V.24. Evolución de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo (WinNonlin®)



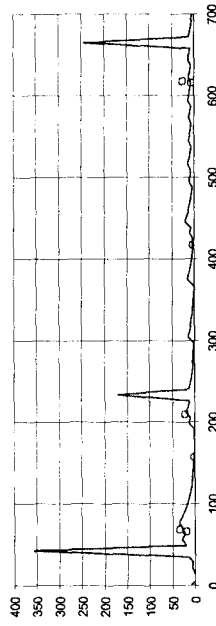
19



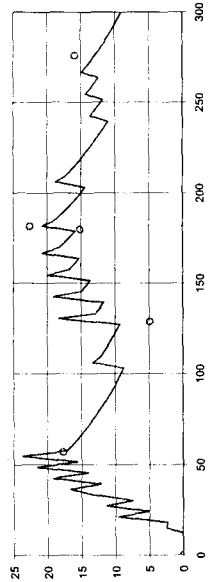
20



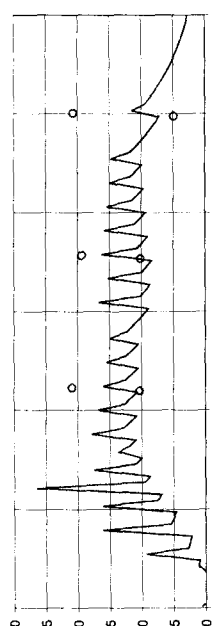
21



22



23



24

Figura V.24. Evolución de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo (WinNonlin®)

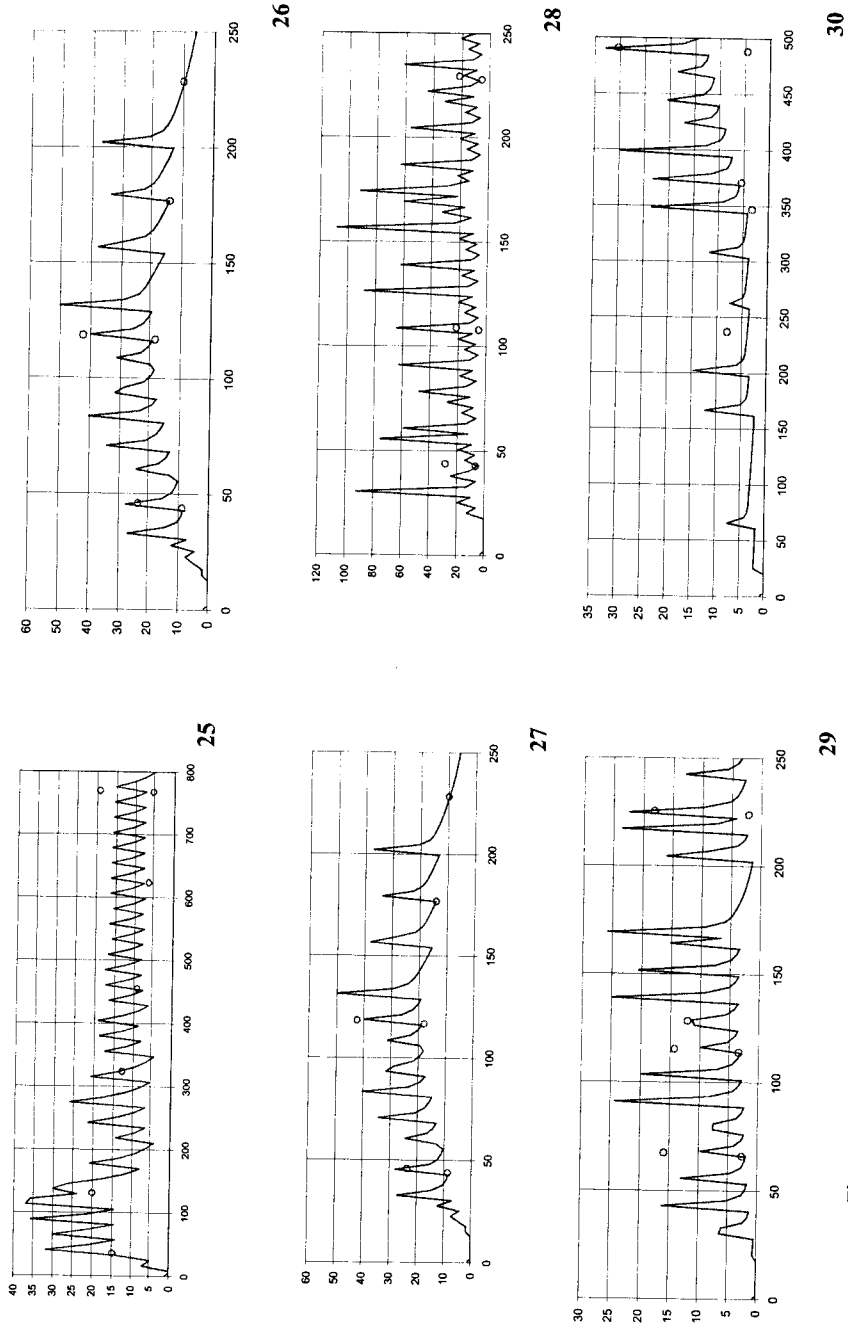


Figura V.24. Evolución de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo (WinNonlin®)

En la tabla V.97. se muestran los parámetros obtenidos mediante regresión no lineal en la aplicación WinNonlin® sin ponderar.

Tabla V.97. Parámetros obtenidos mediante regresión no lineal. WinNonlin®. Población A

Paciente	V (L)	Cl (L/h)	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ (h ⁻¹)
1	15.550	1.973	0.396	0.095
2	17.447	3.636	0.380	0.178
3	15.093	2.625	0.940	0.235
4	0.925	0.460	3.745	0.244
5	21.827	6.508	0.513	0.838
6	5.253	2.535	1.637	0.071
7	18.734	2.964	1.215	0.879
8	22.170	6.452	0.280	0.067
9	14.914	3.888	0.810	0.077
10	11.752	1.099	1.547	0.095
11	45.779	2.345	0.034	0.119
12	11.720	3.703	3.662	2.725
13	16.321	2.427	1.215	0.035
14	22.008	4.746	1.621	0.218
15	22.008	4.746	1.365	1.142
16	28.737	1.871	0.512	0.487
17	14.719	7.630	1.633	1.213
18	9.225	2.341	1.347	0.336
19	28.092	3.057	0.303	0.035
20	11.906	4.714	1.298	0.138
21	10.849	1.270	1.393	0.177
22	0.438	1.309	3.210	0.071
23	16.590	2.356	2.680	0.318
24	18.490	5.890	1.486	0.168
25	21.555	3.199	5.105	2.607
26	31.186	3.669	0.417	0.121
27	25.055	7.814	1.740	1.957
28	5.236	5.379	3.473	1.586
29	46.602	15.352	0.304	0.097
30	37.227	1.729	0.290	0.037

Los valores obtenidos individualmente para cada parámetro, se ha analizado mediante técnicas estadísticas estándar para determinar los parámetros medios (tabla V.98).

Tabla V.98. Media, desviación estándar, coeficiente de variación e IC95% de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante regresión no lineal .WinNonlin®

	V _c (L)	Cl (L/h)	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ (h ⁻¹)
Media	18,19	3,92	1,48	0.54
DE	11,23	2,89	1,25	0.758
CV (%)	59,39	73,83	84,18	140
IC95%	[14.72 , 23,11]	[2.84, 5.00]	[1.02, 1.95]	[0.26, 0.82]

La tabla V.99. muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov para los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante regresión no lineal mediante la aplicación WinNonlin®.

Tabla V.99. Prueba de normalidad de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante regresión no lineal. WinNonlin®

	V _c (L)	Cl (mL/min)	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ (h ⁻¹)
Z Kolmogorov-Smirnov	0,097	0,126	0,161	0,290
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

La figura V.25. muestra el histograma de frecuencias y diagrama de cajas de los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos mediante el método estándar en dos etapas.

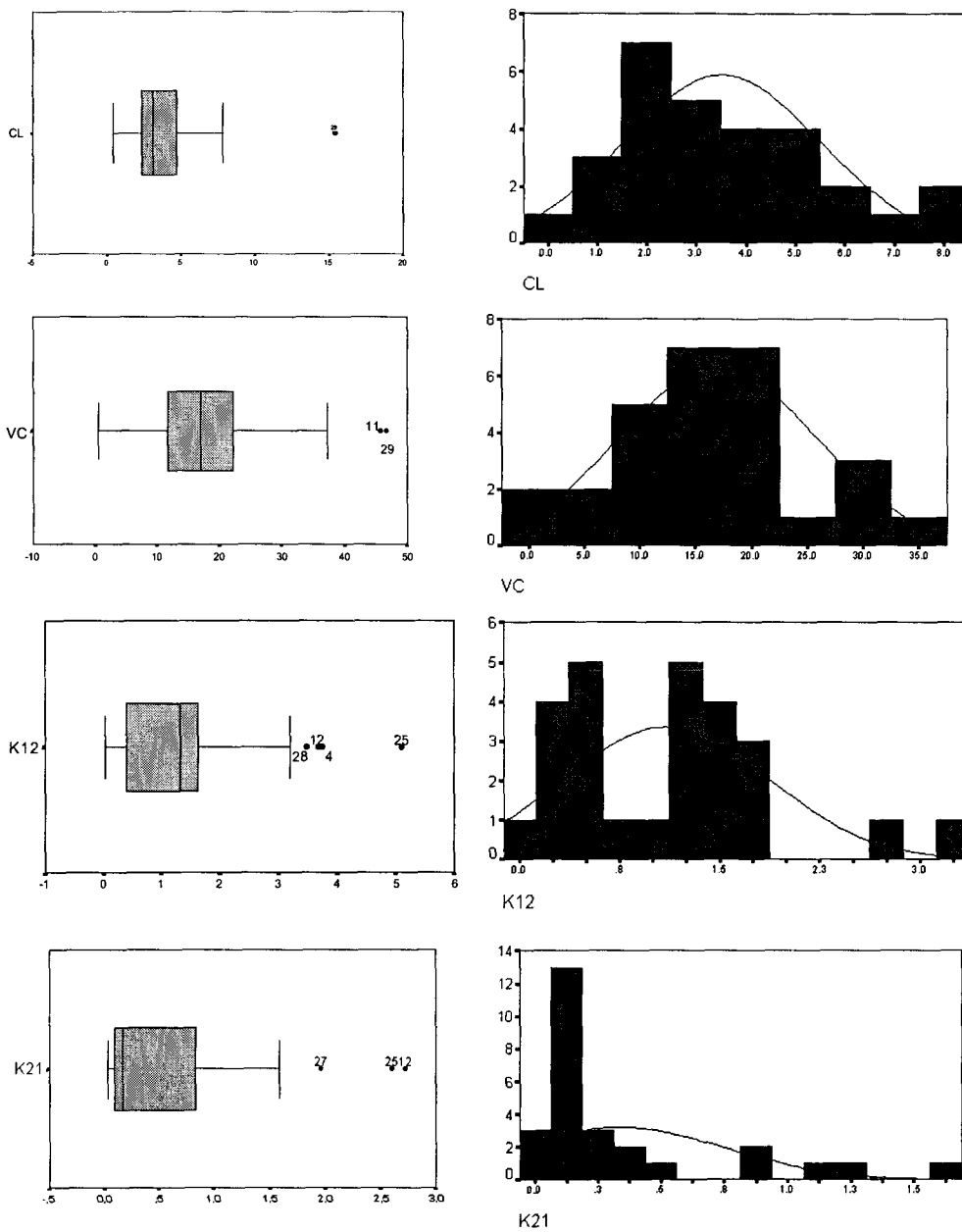


Figura V.25. Histograma de frecuencias y diagrama de cajas de los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos mediante el método estándar en dos etapas.

La tabla V.100. muestra los parámetros de tendencia central (media), y medida del grado de dispersión (varianza) tras eliminar los valores atípicos.

Tabla V.100. Media, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza de los parámetros farmacocinéticos tras eliminar los valores atípicos. Regresión no lineal. WinNonLin®.

Estadístico	V _c (L)	CI (L/h)	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ ^(*) (h ⁻¹)
Media	16.96	3.53	1.09	0.17
DE	8.75	1.96	0.77	-
CV (%)	51.57	55.61	70.61	-
IC95%	[13.57, 20.35]	[2.78, 4.27]	[0.78, 1.41]	[0,07-0,33] ^(*)

^(*) para k₂₁ se presenta la media geométrica y el rango intercuartilico.

V.4.1.2. Método estándar en dos etapas (Programa PKS®).

El programa PKS requiere como paso previo el aclaramiento de creatinina del paciente o la creatinina sérica y la definición de la ecuación para la estimación del aclaramiento a partir de los valores de creatinina sérica y las características antropométricas y demográficas de los pacientes.

Los programas que se utilizan en la práctica clínica para el ajuste posológico incorporan ecuaciones distintas para la estimación del aclaramiento de creatinina, de manera que la selección de la ecuación está condicionada, generalmente, por el programa utilizado. Uno de los programas utilizados con más frecuencia para la estimación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina por su sencillez, es el PKS® (Abbot Lab 1991). Los programas que se utilizan en la práctica clínica para el ajuste posológico incorporan ecuaciones distintas para la estimación del aclaramiento de creatinina, de manera que la selección de la ecuación está condicionada, generalmente, por el programa utilizado. Uno de los programas utilizados con más frecuencia para la estimación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina por su sencillez, es la aplicación PKS® (Abbot Lab 1991).

V.4.1.2.1. Selección de la ecuación para el cálculo del aclaramiento de creatinina

La vancomicina, como fármaco que se elimina fundamentalmente vía renal mediante filtración glomerular, presenta relación lineal con el aclaramiento de creatinina, de manera que la predicción de las concentraciones plasmáticas, está influenciada por la ecuación utilizada para la estimación de aclaramiento de creatinina. Por ello, se plantea realizar la predicción de las concentraciones plasmáticas de vancomicina utilizando seis ecuaciones diferentes para el cálculo del aclaramiento de creatinina en pacientes adultos y determinar si existen diferencias en la predicción en función de la ecuación seleccionada (Wu 1997). Las ecuaciones evaluadas son las presentadas en el apartado IV.4.1.4.

Para determinar la ecuación que mejor predice las concentraciones plasmáticas de vancomicina, los pares de valores concentración plasmática tiempo se han ajustado mediante regresión no lineal utilizando el programa PKS[®]. Este proceso se ha repetido utilizando cada una de las seis ecuaciones para la estimación del aclaramiento de creatinina descritas.

En ocasiones, los pacientes críticos presentan valores de creatinina sérica inferiores a 0,5 mg/dL, que generan valores de aclaramiento de creatinina superiores a 120 mL/min. En estos casos, se ha adoptado como valor máximo 120 mL/min (Yashura 1998).

Para la comparación de las predicciones efectuadas se ha determinado el error medio de predicción (EP) que informa sobre el sesgo en la medida y el error absoluto (EAP) que informa de la precisión de la medida. Se ha determinado también el porcentaje de predicción de la medida y la raíz del error cuadrático medio, como parámetro que informa tanto de la precisión como de la exactitud de la medida.

a) Error medio de predicción (EP)

La figura V.26. muestra el diagrama de cajas del error medio de predicción para la estimación de las concentraciones plasmáticas mediante regresión no lineal en el programa PKS[®] utilizando los seis métodos de estimación del aclaramiento de creatinina descritos anteriormente.

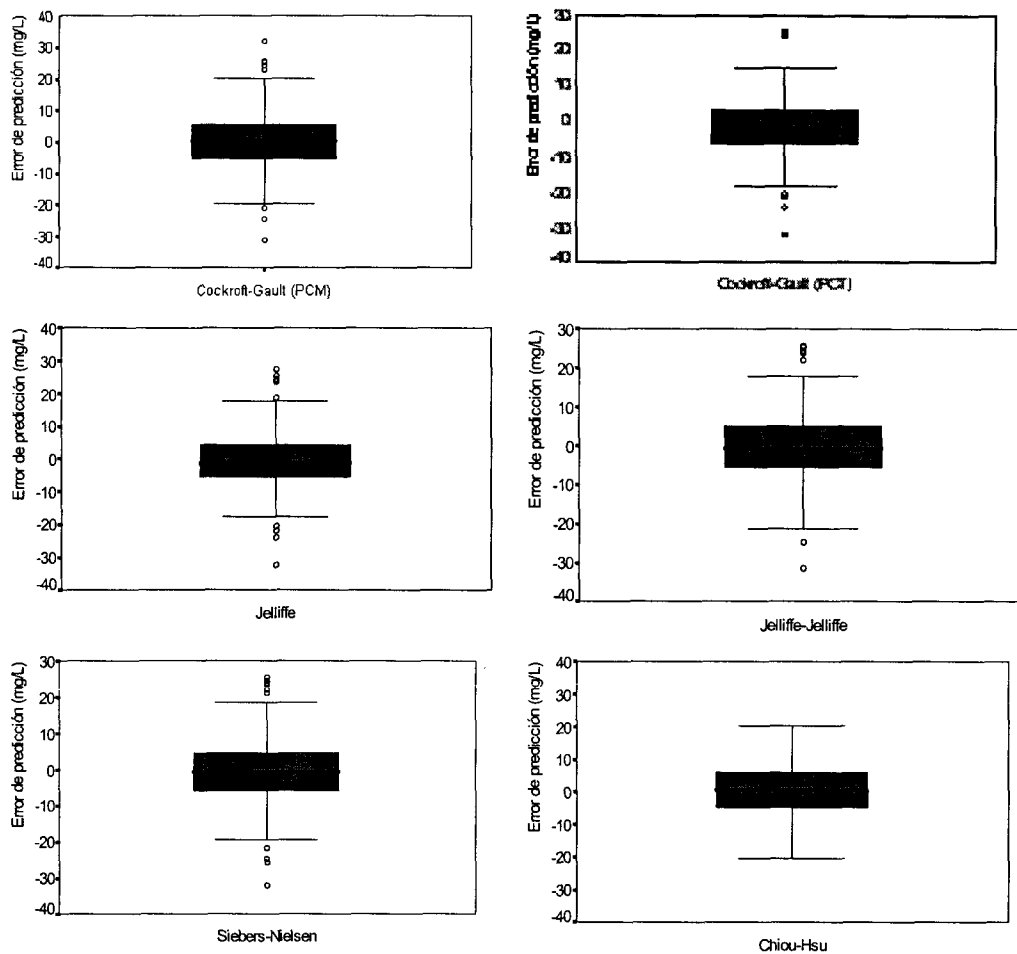


Figura V.26. Diagramas de cajas del error medio de predicción obtenido mediante el método estándar en dos etapas estimando el aclaramiento de creatinina según las ecuaciones evaluadas. Regresión no lineal. PKS®.

La tabla V.101. muestra la estadística descriptiva de los errores de predicción obtenidos en la regresión no lineal mediante el programa PKS® tras la aplicación de cada una de las ecuaciones para la estimación del aclaramiento de creatinina. Asimismo, la tabla V.102. muestra la prueba para contrastar la normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov) de dichas variables.

Tabla V.101. Media, mediana, error típico, varianza e intervalo de confianza del 95% del error medio de predicción. Regresión no lineal. PKS®.

Ecuación	n	Media (mg/L)	Mediana (mg/L)	DE (mg/L)	Varianza (mg/L) ²	IC95% (mg/L)
Cockroft-Gault (PCT)	229	-1.150	-2.230	7.046	49.644	-2.068, -0.233
Cockroft-Gault (PCM)	228	0.445	0.005	7.836	61.367	-0.577, 1.468
Jelliffe	228	-0.335	-1.225	7.311	53.450	-1.288, 0.619
Jelliffe-Jelliffe	230	-0.068	-0.715	7.501	56.271	-1.042, 0.907
Siebers-Nielsen	226	-0.335	-0.945	7.303	53.330	-1.292, 0.623
Chiou-Hsu	227	0.807	0.110	7.661	58.692	-0.195, 1.808

Tabla V.102. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y estadístico de Levene para el error de predicción tras eliminar los valores atípicos. Regresión no lineal. PKS®.

	Estadístico de Kolmogorov- Smirnov	P	Normalidad	Prueba Levene	p
Cockroft-Gault (PCT)	0.070	0.008	no	0.572	0.721
Cockroft-Gault (PCM)	0.065	0.019	no		
Jelliffe	0.054	0.098	no		
Jelliffe-Jelliffe	0.067	0.013	no		
Siebers-Nielsen	0.066	0.017	no		
Chiou-Hsu	0.089	0.000	no		

Se ha aplicado el análisis de varianza para determinar la presencia de diferencias en el error de predicción (tabla V.103). Además, se ha aplicado la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, ya que tanto las pruebas de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de las variables como la prueba de Levene presentan valores de *p* significativos, es decir, las variables no son normales aunque las varianzas son homogéneas (tabla V.102).

Tabla V.103. Análisis de varianza de los residuales medios obtenidos para el error medio de predicción. Regresión no lineal. PKS®.

	gl	Suma de cuadrados	Cuadrado Medio	F	p
Intergrupos	5	532.27	106.454	1.919	0.088
Intra grupos	1362	75538.77	55.462		
Total	1367	76071.04			

(*) Eta=0.084; Eta²=0.007

Tabla V.104. Prueba de Kruskal-Wallis para el error medio de predicción en función de la ecuación para el aclaramiento de creatinina. Regresión no lineal. PKS®. (n=222).

	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	H Kruskal Wallis	p
Cockroft-Gault (PCT)	-2.345	-6.070	2.790	8.07	0.152
Cockroft-Gault (PCM)	-0.100	-5.125	4.622		
Jelliffe	-0.015	-5.535	3.785		
Jelliffe-Jelliffe	-1.135	-5.500	4.417		
Siebers-Nielsen	-1.350	-5.680	3.767		
Chiou-Hsu	-0.960	-4.632	5.302		

b) Error absoluto medio de predicción (EAP)

Por otra parte, como parámetro que determina la precisión en la estimación se ha evaluado el error absoluto de la estimación. La figura V.27 muestra el diagrama de cajas del error absoluto para la estimación de las concentraciones plasmáticas mediante regresión no lineal en el programa PKS® utilizando los seis métodos de estimación anteriormente descritos.

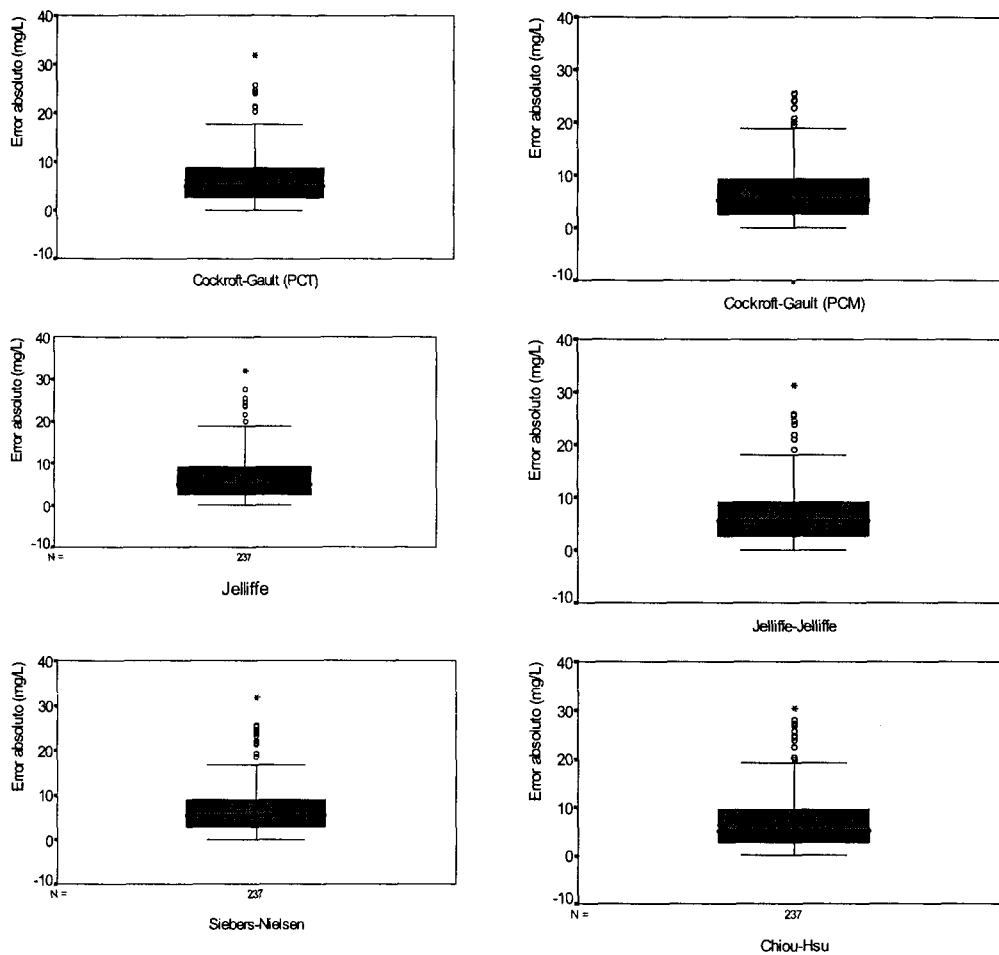


Figura V.27. Diagrama de cajas del error absoluto medio de predicción para la estimación de las concentraciones plasmáticas mediante regresión no lineal en el programa PKS® utilizando los seis métodos de estimación del aclaramiento de creatinina.

La tabla V.105 muestra la estadística descriptiva del error absoluto. En la tabla V.106 se contrasta la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La prueba de Levene confirma la homogeneidad de las varianzas del error absoluto obtenido mediante regresión no lineal utilizando los seis métodos para la estimación del aclaramiento de creatinina (prueba de Levene 0.714, $p > 0.05$).

Tabla V.105. Media, mediana, desviación estándar, varianza e IC95% del EAP. Regresión no lineal. PKS®.

Ecuación	n	Media (mg/L)	Mediana (mg/L)	D E (mg/L)	Varianza (mg/L) ²	IC95% (mg/L)
Cockroft-Gault (PCT)	228	5.735	4.845	4.021	16.173	5.210 , 6.259
Cockroft-Gault (PCM)	226	6.138	5.025	4.554	20.738	5.541 , 6.735
Jelliffe	229	5.952	4.820	4.395	19.317	5.379 , 6.524
Jelliffe-Jelliffe	228	5.952	5.050	4.192	17.575	5.4051 , 6.499
Siebers-Nielsen	224	5.812	4.945	4.093	16.754	5.273 , 6.3451
Chiou-Hsu	226	6.103	4.935	4.522	20.447	5.509 , 6.695

Tabla V. 106. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para el error absoluto medio de predicción utilizando los seis métodos para la estimación del aclaramiento de creatinina. Regresión no lineal. PKS®.

	Estadístico de Kolmogorov-Smirnov	p	Normali-dad	Estadístico de Levene	p
Cockroft-Gault (PCT)	0.113	0.000	no	0.714	>0.05
Cockroft-Gault (PCM)	0.106	0.000	no		
Jelliffe	0.109	0.000	no		
Jelliffe-Jelliffe	0.099	0.000	no		
Siebers-Nielsen	0.097	0.000	no		
Chiou-Hsu	0.124	0.000	no		

La tabla V.107 muestra el ANOVA para el valor del error absoluto medio obtenido mediante regresión no lineal utilizando los seis métodos de estimación del aclaramiento de creatinina.

Tabla V.107. Análisis de varianza del error absoluto obtenido mediante regresión no lineal utilizando los seis métodos para la estimación del aclaramiento de creatinina. Regresión no lineal. PKS®.

	gl	Suma de cuadrados	Cuadrado Medio	F	p
Intergrupos	5	28.062	5.612	0.3034	0.911
Intragrupos	1355	25067.983	18.500		
Total	1360	25096.045			

(*) Eta=0.033; Eta²=0.001

La aplicación de la prueba de Kruskal-Wallis (tabla V.108) tampoco, permite identificar la presencia de diferencias estadísticamente significativas, lo que implica que la utilización de las distintas ecuaciones no influye en la predicción.

Tabla V.108. Prueba de Kruskal-Wallis para el error absoluto medio de predicción en función de la ecuación para el aclaramiento de creatinina utilizado en la regresión no lineal. PKS® (n=220)

	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	H Kruskal Wallis	p
Cockroft-Gault (PCT)	4.745	2.697	8.163	0.539	0.991
Cockroft-Gault (PCM)	4.890	2.682	8.265		
Jelliffe	4.700	2.610	8.557		
Jelliffe-Jelliffe	4.840	2.652	8.260		
Siebers-Nielsen	4.945	2.405	8.483		
Chiou-Hsu	4.935	2.683	8.453		

La figura V.28. representa las medianas del error absoluto medio frente a las medianas (parámetro de tendencia central para variables no normales) del error de predicción para cada uno de los seis métodos utilizados para la estimación del aclaramiento de creatinina.

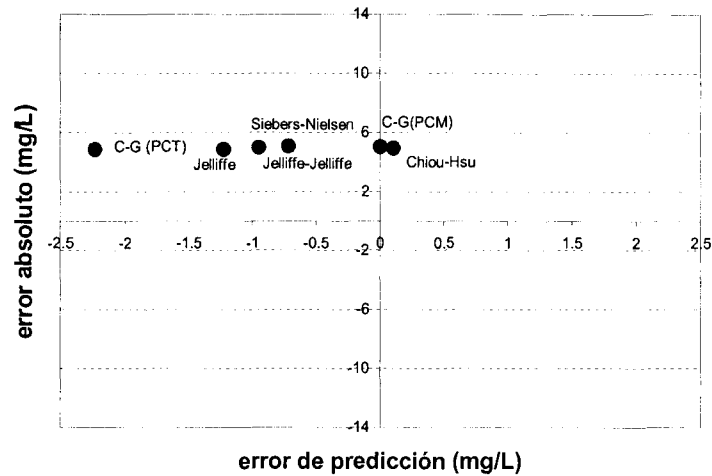


Figura V.28. Representación de la mediana del error absoluto medio (ordenadas) y del error de predicción (abscisas) para los seis métodos de cálculo del aclaramiento de creatinina. Regresión no lineal. PKS®.

Por lo que respecta a la estimación de los parámetros farmacocinéticos, los parámetros han sido analizados mediante el algoritmo que incorpora el programa informático utilizado PKS®. El algoritmo de búsqueda utilizado ha sido el algoritmo de Marquard- Levenberg; se ha utilizado como criterio de convergencia 0,001.

Los parámetros obtenidos para cada paciente se muestran en la tabla V.109, donde V_c es el volumen del compartimento central, Cl_{nr} el aclaramiento no renal, p la pendiente de la recta que relaciona el aclaramiento de vancomicina con el aclaramiento de creatinina estimado en según la ecuación de Cockroft-Gault en función del peso corporal magro y K_{12} y K_{21} las constantes de disposición de compartimento central a periférico y de periférico a central respectivamente.

Tabla V.109. Parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos en la población A mediante regresión no lineal (PKS®).

Paciente	V_c (L/kg)	Cl_{nr} (mL/min/kg)	p	K_{12} (h ⁻¹)	K_{21} (h ⁻¹)
1	0.201	0.136	0.374	0.755	0.053
2	0.258	-	0.676	0.380	0.162

Tabla V.109. Parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos en la población A mediante regresión no lineal (PKS®).

Paciente	Vc (L/kg)	Cl _{nr} (mL/min/kg)	p	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ (h ⁻¹)
3	0.229	0.065	0.822	0.917	0.203
4	0.121	-	0.231	1.270	0.586
5	0.221	0.157	0.792	1.210	0.943
6	0.188	0.117	0.917	1.020	0.0889
7	0.242	0.327	0.739	1.140	0.348
8	0.291	0.564	1.12	1.850	1.500
9	0.337	0.127	0.747	0.808	0.126
10	0.193	0.009	0.408	1.550	0.0941
11	0.302	-	0.547	1.520	0.508
12	0.260	0.059	0.918	0.741	0.303
13	0.248	0.001	0.478	1.180	0.064
14	0.228	0.019	0.669	2.120	0.397
15	0.468	0.018	0.682	0.705	0.339
16	0.304	0.070	0.416	1.320	0.356
17	0.236	0.149	0.870	1.210	0.894
18	0.214	-	0.394	1.210	0.268
19	0.340	0.417	0.342	0.730	0.052
20	0.257	0.497	0.582	1.030	0.078
21	0.207	0.0894	0.362	1.030	0.107
22	0.208	0.054	0.507	1.190	0.284
23	0.313	0.025	1.010	2.360	0.399
24	0.398	0.031	0.842	1.990	0.630
25	0.236	0.002	0.433	2.590	0.431
26	0.285	0.147	1.040	0.849	0.231
27	0.233	0.444	1.010	1.370	0.166
28	0.167	0.017	0.796	1.160	0.993
29	0.284	0.764	1.100	1.810	0.732
30	0.247	-	0.853	1.390	0.570

La figura V.29 muestra los diagramas de cajas e histograma de frecuencias de los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos mediante el método estándar en dos etapas.

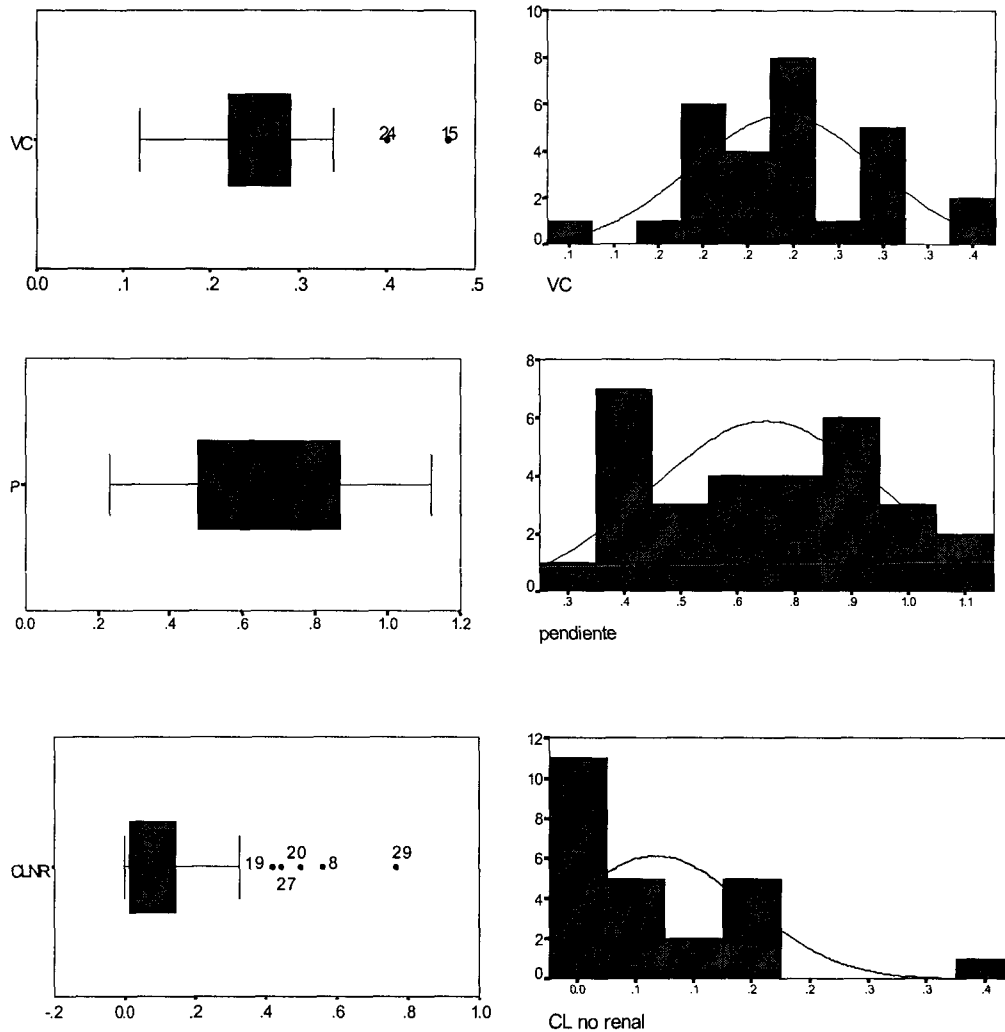


Figura V.29. Diagrama de cajas de los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos mediante el método estándar en dos etapas (PKS®)

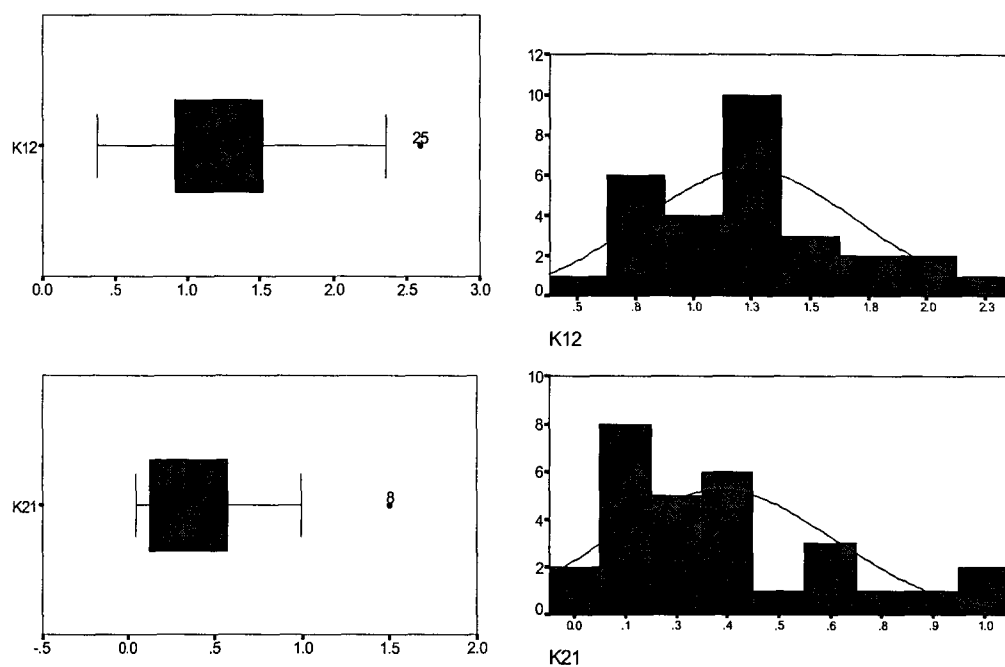


Figura V.29. Diagrama de cajas de los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos mediante el método estándar en dos etapas (PKS®) (cont)

La tabla V.109 muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov para los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante el método estándar en dos etapas utilizando el programa PKS®.

Tabla V.109. Prueba de normalidad de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante tras eliminar los valores atípicos. Regresión no lineal. WinNonlin®.

Estadístico	Vc (L/kg)	Cl (mL/min/kg)	p	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ (h ⁻¹)
Z Kolmogorov-Smirnov	0,09	0,179	0,110	0,142	0,131
p	>0,05	=0,04	>0,05	>0,05	>0,05

La media, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza del 95%, de los parámetros obtenidos se muestran en las tablas V.110.

Tabla V.110. Media, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza de los parámetros farmacocinéticos tras eliminar los valores atípicos. Regresión no lineal. PKS®.

	V _c (L/kg)	Cl _{nr} ^(*) (mL/min/kg)	p	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ (h ⁻¹)
Media	0.245	0.042	0.689	1.235	0.358
DE	0.050	-	0.253	0.458	0.275
CV	0.20	-	0.37	0.37	0.76
IC95%	[0,225–0,264]	[0,003–0,124]	[0,594–0,784]	[1,068–1,409]	[0,254–0,463]

^(*) para Cl_{nr} se presenta la media geométrica y el rango intercuartilico por presentar distribución no normal

V.4.2. Determinación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales mediante modelo no paramétrico de máxima verosimilitud.

Para obtener los parámetros farmacocinéticos mediante técnicas no paramétricas se ha utilizado el programa NPEM (Jelliffe 1993).

Para las estimación de los parámetros farmacocinéticos, se seleccionó el modelo farmacocinético bicompartimental, con aclaramiento de vancomicina dependiente del aclaramiento de creatinina. La parametrización seleccionada fue:

- K_{cp}: constante de disposición del compartimento central a periférico
- K_{pc}: constante de disposición del compartimento periférico a central
- V_s: volumen de distribución del compartimento central en estado estacionario, dependiente del peso corporal total
- Cl_i: punto de corte de la recta que relaciona el aclaramiento renal con el aclaramiento del fármaco y que representa el aclaramiento no renal.
- Cl_s: pendiente de la recta que relaciona el aclaramiento renal con el de vancomicina.

Los parámetros Cl_i y Cl_s se relacionan entre si mediante la ecuación:

[Ecuación V.3]

$$Cl = Cl_{int} + Cl_{slope} \times Cl_{cr}$$

El criterio de convergencia se fijó en 0.001, y el número máximo de iteraciones en 100. Los intervalos permitidos para cada uno de los parámetros han sido:

- K_{cp} [0 , 1]
- K_{pc} [0 , 0.5]
- V_s [0 , 3]
- Cl_i [0 , 5]
- Cl_s [0 , 0.5]

El polinomio de error utilizado es el polinomio obtenido experimentalmente tal y como se describe en el apartado V.2.

En la tabla V.111 se muestran los parámetros farmacocinéticos correspondientes a los 30 pacientes de la población A.

Tabla V.111. Parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante el método no paramétrico (NPEM). Población A.

	V_c (L/kg)	Cl_{nr} (mL/min/kg)	p	K_{12} (h ⁻¹)	K_{21} (h ⁻¹)
Media	0,594	0,335	0,643	0,417	0,283
DE	0,494	0,305	0,487	0,261	0,151
CV	0,83	0,91	0,76	0,63	0,54
Mediana	0,479	0,154	0,509	0,436	0,295
Moda	0,250	0,054	0,139	0,450	0,125
Skewnes	0,861	0,695	1,113	0,275	-0,250
Kurtosis	3,511	2,215	3,726	2,219	1,675
Percentil 25%	0,278	0,066	0,207	0,153	0,130
Percentil 75%	0,670	0,533	0,924	0,581	0,436
Ámbito intercuartílico	0,392	0,467	0,717	0,432	0,286

En los gráficos de la figura V.30 se muestra la densidad de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos que aparecen en la tabla V.111. En la figura V.30 se muestra la distribución de densidad de probabilidad del V_c . Se aprecia como aparece un paciente cuyo volumen de distribución difiere del resto de la población.

La tabla V.112. muestra los parámetros farmacocinéticos tras eliminar al paciente n° 10. La figura V.31 representa la distribución de densidad de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos tras eliminar el paciente que presenta un valor de V_c atípico.

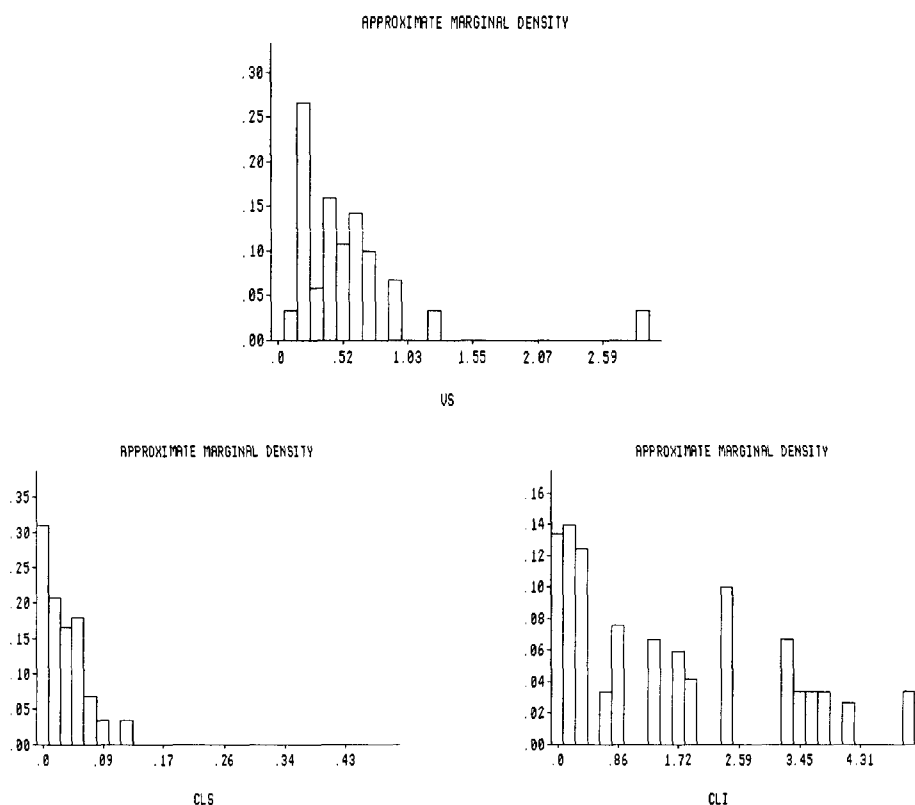


Figura V.30. Función de densidad de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante NPEM. Población A (n=30).

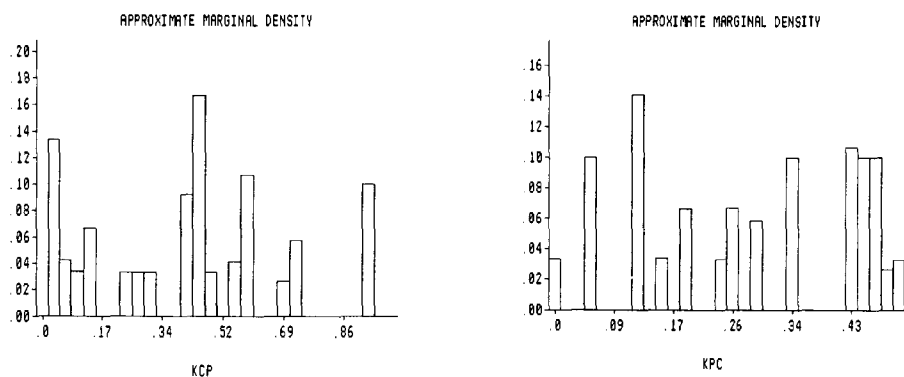


Figura V.30. Función de densidad de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante NPEM. Población A (n=30).

Tabla V.112. Parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante el método no paramétrico (NPEM), tras eliminar al paciente nº 10. Población A.

	V _c (L/kg)	Cl _{nr} (mL/min/kg)	P	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ (h ⁻¹)
Media	0,515	0,336	0,665	0,414	0,290
DE	0,261	0,311	0,482	0,266	0,148
CV	(0,50)	(0,92)	(0,72)	(0,64)	(0,51)
Mediana	0.479	0.205	0.517	0.436	0.295
Moda	0.250	0.054	0.138	0.450	0.125
Skewnes	0.8615	0.696	1.113	0.275	-0.250
Kurtosis	3.511	2.215	3.726	2.219	1.675
Percentil 25%	0.278	0.064	0.223	0.149	0.150
Percentil 75%	0.671	0.536	0.936	0.581	0.436
Ámbito intercuartílico	0.393	0.472	0.714	0.433	0.286

El parámetro Cl_i muestra un elevado coeficiente de variación, por ello, la tabla V.113 muestra los valores de los parámetros farmacocinéticos después de fijar el parámetro Cl_i en un valor de 0,336 mL/min/kg .

Tabla V.113. Parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante el método no paramétrico (NPEM), tras eliminar al paciente nº 10 y fijar el aclaramiento no renal. Población A.

	V_c (L/kg)	Cl_{nr} (mL/min/kg)	P	K_{12} (h ⁻¹)	K_{21} (h ⁻¹)
Media	0,445	0,336	0,572	0,428	0,267
DE	0,207	–	0,447	0,273	0,139
CV	(0,46)	–	(0,78)	(0,64)	(0,52)
Mediana	0.409		0.528	0.408	0.287
Moda	0.350		0.138	0.583	0.375
Skewnes	0.842		1.488	0.255	0.375
Kurtosis	3.240		5.768	1.958	1.618
Percentil 25%	0.303		0.201	0.187	0.137
Percentil 75%	0.568		0.764	0.592	0.396
Ámbito intercuartílico	0.265		0.563	0.405	0.259

Asimismo, en los gráficos de la figura V.31 se muestran los gráficos tridimensionales de los parámetros farmacocinéticos que se muestran en la tabla V.111.

En la figura V.32. aparecen los gráficos tridimensionales de la función de densidad de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos tras eliminar al paciente nº 10.

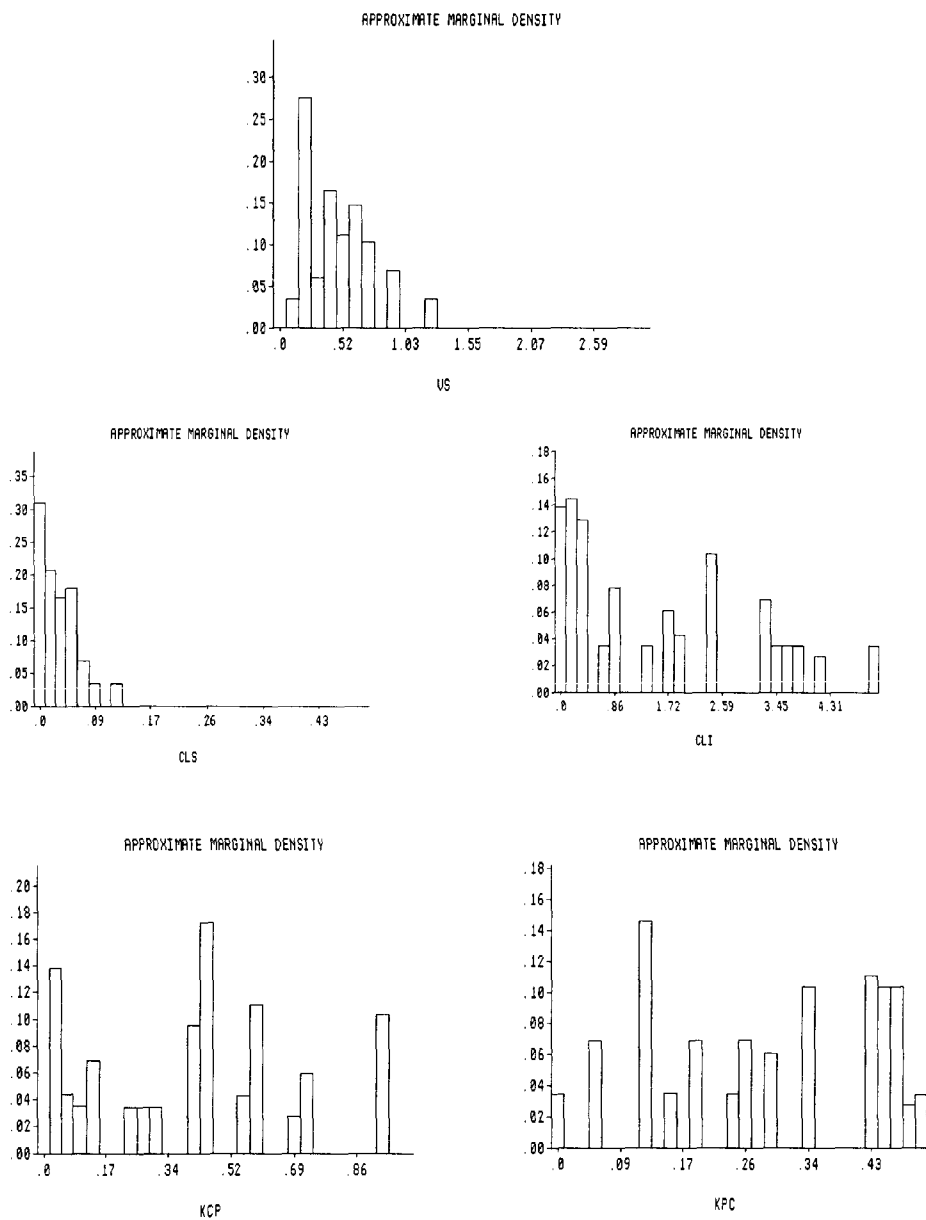


Figura V.31. Función de densidad de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante NPEM. Población A. (n=29)

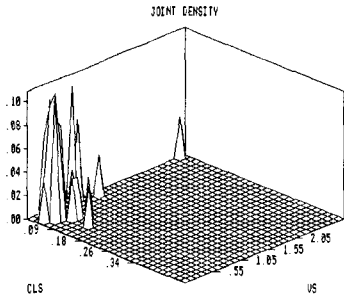


Figura V.32.b)
 Representación tridimensional de la función de densidad de probabilidad de Kpc respecto Kcp.

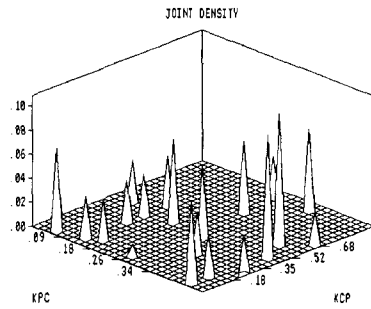


Figura V.32.c)
 Representación tridimensional de la función de densidad de probabilidad de Cls respecto Cli.

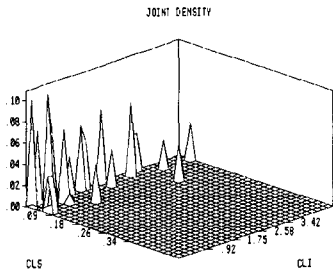
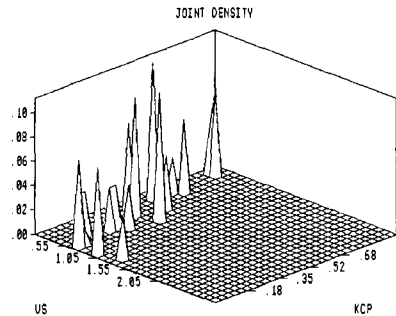


Figura V.32.d)
 Representación tridimensional de la función de densidad de probabilidad de Vs respecto Kcp.



V.4.3. Determinación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales mediante el modelo no lineal de efectos mixtos.

Para la determinación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales mediante el método no lineal de efectos mixtos, se ha definido en primer lugar, el modelo farmacostatístico utilizado, combinación de un modelo estructural y un modelo de varianza. Como modelo estructural, al igual que con los métodos estándar en dos etapas y no paramétrico de máxima verosimilitud, se ha seleccionado el modelo farmacocinético bicompartimental intravenoso. Los modelos de varianza correspondientes al error residual o intraindividual y al error interindividual se detallan en el apartado siguiente.

V.4.3.1. Caracterización de la variabilidad intraindividual.

La tabla V.114. resume el modelado de la variabilidad intraindividual. El modelo de partida ha sido el modelo nº 2 de la tabla V.96, modelo básico bicompartimental.

Las relaciones de las variabilidades ensayadas han sido:

- Modelo nº 2: aditiva
- Modelo nº 3: proporcional
- Modelo nº 4: exponencial
- Modelo nº 5: aditiva-proporcional con dos parámetros

Tabla V.114. Modelado de la variabilidad intraindividual mediante el modelo no lineal de efectos mixtos. Población A.

Número de modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE)(%EER)	Parámetros Efecto aleatorio (media ± EE)(%EER)	FMO	Mod ref	ΔFMO
Modelo nº 2			1307.2	2	-
TVCL=θ ₁					
TVV1=θ ₂	θ ₁ =4.49±0.84 (18.7%)				
TVQ=θ ₃	θ ₂ =27,1±2.93 (10.8%)				
TVV2=θ ₄	θ ₃ =8.09±2.41 (29.8%)				
Y=F+ ε ₁	θ ₄ =166 ±170 (102%)	ε ₁ =91.4±21.4(23.4%)			

Tabla V.114. Modelado de la variabilidad intraindividual mediante el modelo no lineal de efectos mixtos. Población A.

Número de modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE)(%EER)	Parámetros Efecto aleatorio (media ±EE)(%EER)	FMO	Mod ref	ΔFMO
Modelo nº 3			1.471.9	2	+163.7
TVCL=θ ₁	θ ₁ =2.10±0.28 (13.3%)				
TVV1=θ ₂	θ ₂ =49.2±6.15 (12.5%)				
TVQ=θ ₃	θ ₃ =2.85±0.73 (25.6%)				
TVV2=θ ₄	θ ₄ =162± 74.0 (45.7%)	ε ₁ =0.61±0.22(36.1%)			
Y=F× (1+ ε ₁)					
Modelo nº 4			1471.9	2	+163.7
TVCL=θ ₁	θ ₁ =2.10±0.28(13.3%)				
TVV1=θ ₂	θ ₂ =49.2±6.15 (12.5%)				
TVQ=θ ₃	θ ₃ =2.85 ±0.73(25.6%)				
TVV2=θ ₄	θ ₄ =162 ±74.0 (45.7%)	ε ₁ =0.61±0.22(36.1%)			
Y=F× ε ₁					
Modelo nº 5			1277.5	2	-29.7
TVCL=θ ₁					
TVV1=θ ₂	θ ₁ =3.81±0.94 (24.7%)				
TVQ=θ ₃	θ ₂ =23.9±3.2 (13.4%)	ε ₁ =0,09±0.04 (44.4%)			
TVV2=θ ₄	θ ₃ =8.55±1.8 (21.1%)	ε ₂ =48.5±17.1 (35.3%)			
Y=F×(1+ ε ₁)+ε ₂	θ ₄ =188 ±133 (70.7%)				

V.4.3.2 Caracterización de la variabilidad interindividual.

La tabla V.115. resume el modelado de la variabilidad interindividual de los parámetros aclaramiento de vancomicina, volumen del compartimento periférico, aclaramiento intercompartimental y volumen del compartimento periférico mediante el modelo no lineal de efectos mixtos.

Tabla V.115. Modelado de la variabilidad interindividual de los parámetros de efecto fijo mediante el modelo no lineal de efectos mixtos. Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (%EE)	Parámetros efecto aleatorio (media ± EE) (%EE)	FMO	Mod Ref	ΔFMO
Modelo nº 6			1129.1	5	-148.4
TVCL=θ ₁	θ ₁ =5.96± 2.19(36.7%)	η ₁ =104±217 (208%)			
TVV1=θ ₂	θ ₂ =19.9±4.07 (20.4%)	ε ₁ =0,027± 0.001 (3.7%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =16.0±4.36 (27.3%)	ε ₂ = 20.8±5.78(27.7%)			
TVV2=θ ₄	θ ₄ =107±43.8 (40.9%)				
Y=F× (1+ ε ₁)+ε ₂					
CL= θ ₁ +η ₁					
Modelo nº 7			1129.1	5	-148.4
TVCL=θ ₁	θ ₁ =5.96± 2.19(36.7%)	η ₁ =2.94±4.04 (137.4%)			
TVV1=θ ₂	θ ₂ =19.9±4.07 (20.5%)	ε ₁ =0,027± 0.001 (3.7%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =16.0±4.36 (27.7%)	ε ₂ = 20.8±5.78(27.8%)			
TVV2=θ ₄	θ ₄ =107± 43.8 (40.9%)				
Y=F× (1+ ε ₁)+ε ₂					
CL= θ ₁ ×(1+ η ₁)					
Modelo nº 8			1129.1	5	-148.4
TVCL=θ ₁	θ ₁ =5.96± 2.19(36.7%)	η ₁ =2.94±4.04 (137.4%)			
TVV1=θ ₂	θ ₂ =19.9±4.07 (20.5%)	ε ₁ =0,027± 0.001 (3.7%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =16.0±4.36 (27.7%)	ε ₂ = 20.8±5.78(27.8%)			
TVV2=θ ₄	θ ₄ =107± 43.8 (40.9%)				
Y=F× (1+ ε ₁)+ε ₂					
CL=θ ₁ ¹¹					
Modelo nº 9			1085.7	7	-43.4
TVCL=θ ₁	θ ₁ =3.10±0.37(11.9%)	η ₁ =3.37±1.36 (40.3%)			
TVV1=θ ₂	θ ₂ =26.8±2.58 (9.6%)	η ₂ =530±415(78.3%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =10.2±1.38 (13.5%)	ε ₁ =0.002± 0.004 (200%)			
TVV2=θ ₄	θ ₄ =99.5± 35.5 (35.7%)	ε ₂ = 16.5±3.69(22.4%)			
Y=F× (1+ ε ₁)+ε ₂					
CL= θ ₁ +η ₁					
V1= θ ₂ +η ₂					

Tabla V.115. Modelado de la variabilidad interindividual de los parámetros de efecto fijo mediante el modelo no lineal de efectos mixtos. Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (%EE)	Parámetros efecto aleatorio (media ± EE) (%EE)	FMO	Mod Ref	ΔFMO
Modelo nº 10			1085.7	7	-43.4
TVCL=θ ₁	θ ₁ =3.10±0.37(11.9%)	η ₁ =3.37±1.36 (40.4%)			
TVV1=θ ₂	θ ₂ =26.8±2.58 (9.6%)	η ₂ =0.738±0.57(76.8%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =10.2±1.38 (13.5%)	ε ₁ =0.002± 0.004 (200%)			
TVV2=θ ₄	θ ₄ =99.5± 35.5 (35.7%)	ε ₂ = 16.5±3.69(22.4%)			
Y=F× (1+ ε ₁)+ε ₂					
CL= θ ₁ +η ₁					
V1= θ ₂ ×(1+η ₂)					
Modelo nº 11			1085.7	7	-43.4
TVCL=θ ₁					
TVV1=θ ₂	θ ₁ =3.10±0.37(11.9%)	η ₁ =0.315±0.105 (33.3%)			
TVQ=θ ₃	θ ₂ =26.8±2.58 (9.6%)	η ₂ =0.738±0.567(76.8%)			
TVV2=θ ₄	θ ₃ =10.2±1.38 (13.5%)	ε ₁ =0.002± 0.004 (200%)			
Y=F× (1+ ε ₁)+ε ₂	θ ₄ =99.5± 35.5 (35.7%)	ε ₂ = 16.5±3.69(22.4%)			
CL= θ ₁ ×(1+η ₁)					
V1= θ ₂ ×(1+η ₂)					
Modelo nº 12			1085.7	11	0
TVCL=θ ₁	θ ₁ =3.10±0.37(11.9%)	η ₁ =0.35±0.12 (34.3%)			
TVV1=θ ₂	θ ₂ =26.8±2.58 (9.6%)	η ₂ =0.73±0.56(76.7%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =10.2±1.46 (14.3%)	η ₃ =6.10 ⁻¹⁰ ±3.10 ⁻² (>1000%)			
TVV2=θ ₄	θ ₄ =99.5± 35.5 (35.7%)	ε ₁ =0.002± 0.003 (150%)			
Y=F× (1+ ε ₁)+ε ₂		ε ₂ = 16.5± 3.69(22.4%)			
CL= θ ₁ ×(1+η ₁)					
V1= θ ₂ ×(1+η ₂)					
Q= θ ₃ ×(1+η ₃)					
Modelo nº 13			1061.5	11	-24.2
TVCL=θ ₁	θ ₁ =3.17±0.44(13.8%)	η ₁ =0.41±0.22 (53.6%)			
TVV1=θ ₂	θ ₂ =26.5±3.85 (14.5%)	η ₂ =0.51±0.28(54.9%)			

Tabla V.115. Modelado de la variabilidad interindividual de los parámetros de efecto fijo mediante el modelo no lineal de efectos mixtos. Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (%EE)	Parámetros efecto aleatorio (media ± EE) (%EE)	FMO	Mod Ref	ΔFMO
Modelo n° 13	$\theta_3=9.3\pm 1.04$ (11.2%)	$\eta_4=1.48\pm 1.68$ (113.5%)			
TVQ= θ_3	$\theta_4=94.1\pm 19.7$ (20.9%)	$\varepsilon_1=0.003\pm 0.004$ (133.3%)			
TVV2= θ_4		$\varepsilon_2= 9.89\pm 2.38$ (24.1%)			
$Y=F \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$					
$CL = \theta_1 \times (1 + \eta_1)$					
$V1 = \theta_2 \times (1 + \eta_2)$					
$V2 = \theta_4 \times (1 + \eta_4)$					

La variabilidad interindividual del aclaramiento intrec compartimental (Q) no se realiza porque su inclusión no mejora el modelo (modelo n° 12, FMO 1085.7). Además, la adición posterior de parámetros explicativos a los parámetros de efecto fijo no permite la estimación de éstos debido a sobreparametrización del modelo.

V.4.3.3. Modelado de los parámetros de efectos fijos

Para el modelado del aclaramiento de vancomicina se han ensayado sucesivamente distintos modelos de acuerdo con Yasuhara y col. (1998), distinguiendo dos subpoblaciones en función del aclaramiento de creatinina, ya que el ámbito en que se mueven los aclaramientos es muy amplio, utilizando como puntos de corte del aclaramiento de creatinina susceptibles de marcar diferencias en el aclaramiento de vancomicina, 60 mL/min, 80 mL/min, 100 mL/min, 120 mL/min (tabla V.116).

Para ello, en la subrutina de NONMEM que incluye los parámetros de efecto fijo del modelo farmacocinético se ha modelado de la siguiente manera:

```

$ PK IF (CLcr.LE.120) THEN
      TVCL= $\theta_1 \times Cl_{cr}$ 
      IF (CLcr.EQ.120) THEN
      TVCL= $\theta_5$ 
    
```

Tabla V.116. Selección del modelo de regresión. Modelo no lineal de efectos mixtos. Modelado del aclaramiento de vancomicina. Población A

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (EER%)	Parámetros Efecto aleatorio (media ± EE) (EER%)	FMO	Mod Ref	ΔFMO
Modelo nº 14			1039.6	13	-21.9
Clcr < 60 mL/min:	$\theta_1=2.23\pm 0.40(17.9\%)$	$\eta_1=0.35\pm 0.37(105.7\%)$			
TVCL= θ_1	$\theta_2=26.7\pm 4.45(16.7\%)$	$\eta_2=0.43\pm 0.20(46.5\%)$			
Clcr ≥ 60 mL/min:	$\theta_3=8.04\pm 1.11(13.8\%)$	$\eta_4=0.98\pm 0.95(96.9\%)$			
TVCL= θ_5	$\theta_4=82.1\pm 21.5(26.2\%)$	$\varepsilon_1=0.007\pm 0.005(71\%)$			
TVV1= θ_2	$\theta_5=4.19\pm 0.78(18.6\%)$	$\varepsilon_2=8.77\pm 2.32(26.5\%)$			
TVQ= θ_3					
TVV2= θ_4					
$Y=F \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$					
$CL = \theta_1 \times (1 + \eta_1)$					
$V1 = \theta_2 \times (1 + \eta_2)$					
$V2 = \theta_4 \times (1 + \eta_4)$					
Modelo nº 15			1057.3	13	-4.2
Clcr < 80 mL/min:	$\theta_1=3.01\pm 0.42(13.9\%)$	$\eta_1=0.37\pm 0.23(62.2\%)$			
TVCL= θ_1	$\theta_2=26.8\pm 3.84(14.3\%)$	$\eta_2=0.46\pm 0.24(52.2\%)$			
Clcr ≥ 80 mL/min:	$\theta_3=8.65\pm 1.08(12.5\%)$	$\eta_4=1.46\pm 1.70(116.4\%)$			
TVCL= θ_5	$\theta_4=91.4\pm 21.8(23.8\%)$	$\varepsilon_1=0.005\pm 0.005(100\%)$			
TVV1= θ_2	$\theta_5=3.70\pm 0.71(18.2\%)$	$\varepsilon_2=9.47\pm 2.72(28.7\%)$			
TVQ= θ_3					
TVV2= θ_4					
$Y=F \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$					
$CL = \theta_1 \times (1 + \eta_1)$					
$V1 = \theta_2 \times (1 + \eta_2)$					
$V2 = \theta_4 \times (1 + \eta_4)$					
Modelo nº 16			1051.3	13	-10.2
Clcr < 100 mL/min:	$\theta_1=2.97\pm 0.37(12.5\%)$	$\eta_1=0.33\pm 0.15(45.5\%)$			
TVCL= θ_1	$\theta_2=27.0\pm 3.03(11.2\%)$	$\eta_2=0.45\pm 0.24(53.3\%)$			
Clcr ≥ 100 mL/min:	$\theta_3=8.43\pm 1.11(13.2\%)$	$\eta_4=1.58\pm 1.84(116.5\%)$			

Tabla V.116. Selección del modelo de regresión. Modelo no lineal de efectos mixtos. Modelado del aclaramiento de vancomicina. Población A

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (EER%)	Parámetros Efecto aleatorio (media ± EE) (EER%)	FMO	Mod Ref	ΔFMO
Modelo nº 16	$\theta_4=91.4\pm 19.9(21.8\%)$	$\varepsilon_1=0.005\pm 0.005(100\%)$			
TVCL= θ_5	$\theta_5=3.91\pm 0.52(13.3\%)$	$\varepsilon_2=8.94\pm 2.72(30.4\%)$			
TVV1= θ_2					
TVQ= θ_3					
TVV2= θ_4					
$Y=F \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$					
$CL = \theta_1 \times (1 + \eta_1)$					
$V1 = \theta_2 \times (1 + \eta_2)$					
$V2 = \theta_4 \times (1 + \eta_4)$					
Modelo nº 17			1045.3	13	-16.2
Clcr < 120 mL/min:	$\theta_1=3.01\pm 0.37(12.3\%)$	$\eta_1=0.35\pm 0.19(54.3\%)$			
TVCL= θ_1	$\theta_2=26.7\pm 3.59(13.4\%)$	$\eta_2=0.43\pm 0.23(53.5\%)$			
Clcr = 120 mL/min:	$\theta_3=8.48\pm 1.12(13.2\%)$	$\eta_4=1.72\pm 2.14(124.4\%)$			
TVCL= θ_5	$\theta_4=88.9\pm 16.6(18.7\%)$	$\varepsilon_1=0.006\pm 0.005(83\%)$			
TVV1= θ_2	$\theta_5=4.43\pm 0.58(13.1\%)$	$\varepsilon_2=8.43\pm 2.56(20.4\%)$			
TVQ= θ_3					
TVV2= θ_4					
$Y=F \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$					
$CL = \theta_1 \times (1 + \eta_1)$					
$V1 = \theta_2 \times (1 + \eta_2)$					
$V2 = \theta_4 \times (1 + \eta_4)$					
Modelo nº 18			1020.9	13	-40.6
Clcr < 60 mL/min:	$\theta_1=0.04\pm 0.007(17.1\%)$	$\eta_1=0.259\pm 0.134(51.9\%)$			
TVCL= $\theta_1 \times$ Clcr	$\theta_2=27.8\pm 2.73(9.8\%)$	$\eta_2=0.32\pm 0.127(39.7\%)$			
Clcr ≥ 60 mL/min:	$\theta_3=7.10\pm 1.46(20.6\%)$	$\eta_4=1.44\pm 1.48(107.8\%)$			
TVCL= $\theta_5 \times$ Clcr	$\theta_4=65.9\pm 22.5(34.1\%)$	$\varepsilon_1=0.013\pm 0.005(38.5\%)$			
TVV1= θ_2	$\theta_5=0.045\pm 0.004(8.9\%)$	$\varepsilon_2=6.32\pm 1.7(26.9\%)$			
TVQ= θ_3					
TVV2= θ_4					
$Y=F \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$					

Tabla V.116. Selección del modelo de regresión. Modelo no lineal de efectos mixtos. Modelado del aclaramiento de vancomicina. Población A

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (EER%)	Parámetros Efecto aleatorio (media ± EE) (EER%)	FMO	Mod Ref	ΔFMO
Modelo nº 18					
CL= $\theta_1 \times (1 + \eta_1)$					
V1= $\theta_2 \times (1 + \eta_2)$					
V2= $\theta_4 \times (1 + \eta_4)$					
Modelo nº 19			1015.7	13	-45.8
Clcr < 60 mL/min:	$\theta_1 = 0.025 \pm 0.018$ (72%)	$\eta_1 = 0.272 \pm 0.135$ (49.6%)			
TVCL= $\theta_1 \times \text{Clcr} + \theta_6$	$\theta_2 = 27.4 \pm 2.9$ (10.6%)	$\eta_2 = 0.318 \pm 0.118$ (37.1%)			
Clcr ≥ 60 mL/min:	$\theta_3 = 7.47 \pm 1.46$ (19.5%)	$\eta_4 = 1.44 \pm 1.40$ (97.2%)			
TVCL= $\theta_5 \times \text{Clcr} + \theta_7$	$\theta_4 = 64.3 \pm 27.0$ (42.0%)	$\epsilon_1 = 0.013 \pm 0.004$ (30.7%)			
TVV1= θ_2	$\theta_5 = 0.03 \pm 0.009$ (30%)	$\epsilon_2 = 6.25 \pm 1.42$ (22.7%)			
TVQ= θ_3	$\theta_6 = 0.819 \pm 0.59$ (71.6%)				
TVV2= θ_4	$\theta_7 = 1.38 \pm 0.81$ (58.7%)				
Y= $F \times (1 + \epsilon_1) + \epsilon_2$					
CL= $\theta_1 \times (1 + \eta_1)$					
V1= $\theta_2 \times (1 + \eta_2)$					
V2= $\theta_4 \times (1 + \eta_4)$					
Modelo nº 20			1021.4	13	-40.1
TVCL= $\theta_1 \times \text{Clcr}$	$\theta_1 = 0.044 \pm 0.004$ (9.1%)	$\eta_1 = 0.259 \pm 0.15$ (57.9%)			
TVV1= θ_2	$\theta_2 = 27.6 \pm 3.11$ (11.2%)	$\eta_2 = 0.33 \pm 0.148$ (44.8%)			
TVQ= θ_3	$\theta_3 = 7.2 \pm 1.35$ (18.7%)	$\eta_4 = 1.41 \pm 1.44$ (102.1%)			
TVV2= θ_4	$\theta_4 = 67.7 \pm 19.9$ (29.4%)	$\epsilon_1 = 0.129 \pm 0.005$ (3.9%)			
Y= $F \times (1 + \epsilon_1) + \epsilon_2$		$\epsilon_2 = 6.47 \pm 1.84$ (28.4%)			
CL= $\theta_1 \times (1 + \eta_1)$					
V1= $\theta_2 \times (1 + \eta_2)$					
V2= $\theta_4 \times (1 + \eta_4)$					

Estos resultados se ha contrastado mediante la aplicación de la prueba T para muestras independientes al aclaramiento de vancomicina estimado para el modelo farmacocinético básico (modelo nº 13), discerniendo para aclaramientos mayor y menor de 60mL/min, 80mL/min, 100mL/min y menor o igual a 120 mL/min (tabla V.117).

Tabla V.117. Prueba t de Student para el aclaramiento de vancomicina (expresado en L/h) en función del aclaramiento de creatinina. Población A.

	Cl _{cr} <60 mL/min (n=10)	Cl _{cr} ≥60 mL/min (n=20)	Cl _{cr} <80 mL/min (n=16)	Cl _{cr} ≥ 80 mL/min (n=14)	Cl _{cr} <100 mL/min (n=18)	Cl _{cr} ≥100 mL/min (n=12)	Cl _{cr} <120 mL/min (n=22)	Cl _{cr} =120 mL/min (n=8)
Media	3.10	4.21	3.32	4.43	3.144	4.88	3.32	5.234
(DE)	(2.59)	(1.84)	(2.23)	(1.94)	(2.19)	(1.64)	(2.08)	(1.71)
MEDIA DIFE- RENCIAS	1.10		1.11		1.73		1.91	
(DE)	(0.82)		(0.77)		(0.742)		(0.82)	
[IC95%]	[-0.57 , 2.78]		[-0.46 , 2.68]		[0.218, 3.257]		[0.23 , 3.60]	
t (p)	1.36 (p>0.05)		1.45 (p>0.05)		2.34 (p<0.05)		2.33 (p<0.05)	

En la tabla V.118. el aclaramiento de creatinina y el peso corporal del paciente se utilizan como covariables para modelar el volumen del compartimento central, aclaramiento de creatinina y volumen del compartimento periférico.

Tabla V.118. Modelado del aclaramiento de vancomicina, volumen del compartimento central y volumen del compartimento periférico con las covariables aclaramiento de creatinina (ecuación de Cokroft y Gault (PCM)), peso corporal total y peso corporal magro. Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (EER%)	Parámetros Efecto aleatorio (media ± EE) (EER%)	FMO	Mod Ref	ΔFMO
Modelo n° 21			1020.3	20	-1.1
TVCL=θ ₁ ×Cl _{cr} +θ ₅	θ ₁ =0.039±0.007(19.7%)	η ₁ =0.26±0.17(65.4%)			
TVV1=θ ₂	θ ₂ =27.3±3.15 (11.5%)	η ₂ =0.35±0.15(42.8%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =7.38±1.32 (17.9%)	η ₄ =1.39±1.45 (104.3%)			
TVV2=θ ₄	θ ₄ =68.6±20.2 (29.4%)	ε ₁ =0.012±0.005(41.7%)			
Y=F×(1+ε ₁)+ε ₂	θ ₅ =0.36±0.46(127.8%)	ε ₂ =6.59±1.85(28.1%)			
CL= θ ₁ ×(1+η ₁)					
V1= θ ₂ ×(1+η ₂)					
V2= θ ₄ ×(1+η ₄)					

Tabla V.118. Modelado del aclaramiento de vancomicina, volumen del compartimento central y volumen del compartimento periférico con las covariables aclaramiento de creatinina (ecuación de Cokroft y Gault (PCM)), peso corporal total y peso corporal magro. Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (EER%)	Parámetros Efecto aleatorio (media ± EE) (EER%)	FMO	Mod Ref	ΔFMO
Modelo n° 22			1013.2	20	-8.2
TVCL=θ ₁ ×Clcr+θ ₅ ×PCT	θ ₁ =0.029±0.008(27.6%)	η ₁ =0.25±0.14(56%)			
TVV1=θ ₂	θ ₂ =27.2±3.43 (12.6%)	η ₂ =0.36±0.17(47.2%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =7.84±1.37 (17.5%)	η ₄ =1.48±1.52 (102.7%)			
TVV2=θ ₄	θ ₄ =71.8±17.7 (24.6%)	ε ₁ =0.011±0.005(45.5%)			
Y=F×(1+ε ₁)+ε ₂	θ ₅ =0.014±0.007 (50%)	ε ₂ =6.51±1.70(26.1%)			
CL= θ ₁ ×(1+η ₁)					
V1= θ ₂ ×(1+η ₂)					
V2= θ ₄ ×(1+η ₄)					
Modelo n° 23			1017.3	20	-4.2
TVCL=θ ₁ ×Clcr+θ ₅ ×PCM	θ ₁ =0.035±0.006(17.1%)	η ₁ =0.245±0.160(65.3%)			
TVV1=θ ₂	θ ₂ =27.2±3.27 (12.0%)	η ₂ =0.35±0.16(45.7%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =7.50±1.30 (17.3%)	η ₄ =1.42±1.46 (102.8%)			
TVV2=θ ₄	θ ₄ =69.4±18.9 (27.2%)	ε ₁ =0.011±0.005(45.5%)			
Y=F×(1+ε ₁)+ε ₂	θ ₅ =0.011±0.007(63.6%)	ε ₂ =6.65±1.86(27.9%)			
CL= θ ₁ ×(1+η ₁)					
V1= θ ₂ ×(1+η ₂)					
V2= θ ₄ ×(1+η ₄)					
Modelo n° 24			990.8	22	-22.4
TVCL=θ ₁ ×Clcr+θ ₅ ×PCT	θ ₁ =0.03±0.007(23.3%)	η ₁ =0.256±0.118(46.1%)			
TVV1=θ ₂ ×PCT	θ ₂ =0.417±0.027 (6.5%)	η ₂ =0.134±0.052(38.9%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =5.95±0.84 (14.1%)	η ₄ =1.67±1.40 (83.8%)			
TVV2=θ ₄	θ ₄ =65.0±18.0 (27.7%)	ε ₁ =0.012±0.004 (33.3%)			
Y=F×(1+ε ₁)+ε ₂	θ ₅ =0.013±0.006 (46.2%)	ε ₂ =5.92±1.38(23.3%)			
CL= θ ₁ ×(1+η ₁)					
V1= θ ₂ ×(1+η ₂)					
V2= θ ₄ ×(1+η ₄)					

Tabla V.118. Modelado del aclaramiento de vancomicina, volumen del compartimento central y volumen del compartimento periférico con las covariables aclaramiento de creatinina (ecuación de Cokroft y Gault (PCM)), peso corporal total y peso corporal magro. Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (EER%)	Parámetros Efecto aleatorio (media ± EE) (EER%)	FMO	Mod Ref	ΔFMO
Modelo nº 25			1002.7	22	-10.5
TVCL=θ ₁ ×Clcr+θ ₅ ×PCT	θ ₁ =0.029±0.007(24.1%)	η ₁ =0.248±0.123(49.6%)			
TVV1=θ ₂ ×PCM	θ ₂ =0.503±0.043 (8.5%)	η ₂ =0.24±0.096(40%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =6.74±0.996 (14.8%)	η ₄ =1.51±1.41 (93.4%)			
TVV2=θ ₄	θ ₄ =67.4±17.7 (26.3%)	ε ₁ =0.011±0.046 (418%)			
TVQ=θ ₃	θ ₅ =0.013±0.007(53.8%)	ε ₂ =6.21±1.51(24.3%)			
TVV2=θ ₄					
Y=F×(1+ε ₁)+ε ₂					
CL=θ ₁ ×(1+η ₁)					
V1=θ ₂ ×(1+η ₂)					
V2=θ ₄ ×(1+η ₄)					
Modelo nº 26			988.2	24	-2.6
TVCL=θ ₁ ×Clcr+θ ₅ ×PCT	θ ₁ =0.032±0.007(21.9%)	η ₁ =0.267±0.214(80.1%)			
TVV1=θ ₂ ×PCT	θ ₂ =0.415±0.029(7.11%)	η ₂ =0.135±0.059(43.7%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =6.00±0.877 (14.6%)	η ₄ =1.30±0.99 (76.1%)			
TVV2=θ ₄ ×PCM	θ ₄ =1.19±0.277 (23.3%)	ε ₁ =0.013±0.004(30.7%)			
Y=F×(1+ε ₁)+ε ₂	θ ₅ =0.0126±0.007(55.6%)	ε ₂ =5.73±1.33(23.2%)			
CL=θ ₁ ×(1+η ₁)					
V1=θ ₂ ×(1+η ₂)					
V2=θ ₄ ×(1+η ₄)					
Modelo nº 27			985.2	24	-5.5
TVCL=θ ₁ ×Clcr+θ ₅ ×PCT	θ ₁ =0.032±0.006(18.7%)	η ₁ =0.273±0.126(46.2%)			
TVV1=θ ₂ ×PCT	θ ₂ =0.415±0.031 (7.5%)	η ₂ =0.134±0.063(47.0%)			
TVQ=θ ₃	θ ₃ =5.98±0.98 (16.4%)	η ₄ =1.15±0.752 (65.4%)			
TVV2=θ ₄ ×PCT	θ ₄ =0.966±0.24 (24.8%)	ε ₁ =0.013±0.004(30.7%)			
CL=θ ₁ ×(1+η ₁)	θ ₅ =0.11±0.006 (55.4%)	ε ₂ =5.78±1.40(24.2%)			
V1=θ ₂ ×(1+η ₂)					

Tabla V.118. Modelado del aclaramiento de vancomicina, volumen del compartimento central y volumen del compartimento periférico con las covariables aclaramiento de creatinina (ecuación de Cokroft y Gault (PCM)), peso corporal total y peso corporal magro. Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (EER%)	Parámetros Efecto aleatorio (media ± EE) (EER%)	FMO	Mod Ref	ΔFMO
Modelo n° 27					
$V2 = \theta_4 \times (1 + \eta_4)$					
$Y = F \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$					
$CL = \theta_1 \times (1 + \eta_1)$					
$V1 = \theta_2 \times (1 + \eta_2)$					
$V2 = \theta_4 \times (1 + \eta_4)$					

La tabla V.119 muestra la estimación condicional de primer orden del modelo final seleccionado de la tabla V.118, el modelo n° 27.

Tabla V.119. Estimación condicional de primer orden del modelo n° 27 (tabla V.118)

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (EER%)	Parámetros efecto aleatorio (media ± EE) (EER%)	FMO
Modelo n° 28			954.1
$TVCL = \theta_1 \times Clcr + \theta_5 \times PCT$	$\theta_1 = 0.034 \pm 0.012 (35.3\%)$	$\eta_1 = 0.178 \pm 0.05 (29.2\%)$	
$TVV1 = \theta_2 \times PCT$	$\theta_2 = 0.414 \pm 0.029 (7\%)$	$\eta_2 = 0.107 \pm 0.04 (36.4\%)$	
$TVQ = \theta_3$	$\theta_3 = 7.48 \pm 0.678 (9.1\%)$	$\eta_4 = 0.299 \pm 0.119 (39.8\%)$	
$TVV2 = \theta_4 \times PCT$	$\theta_4 = 1.32 \pm 0.273 (20.7\%)$	$\varepsilon_1 = 0.017 \pm 0.004 (23.9\%)$	
$Y = F \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$	$\theta_5 = 0.015 \pm 0.012 (78.9\%)$	$\varepsilon_2 = 5.2 \pm 0.96 (18.5\%)$	
$CL = \theta_1 \times (1 + \eta_1)$			
$V1 = \theta_2 \times (1 + \eta_2)$			
$V2 = \theta_4 \times (1 + \eta_4)$			

La figura V.33. muestra las concentraciones plasmáticas predichas por el modelo n° 28 de la tabla V.119 (modelo que incorpora las covariables aclaramiento de creatinina y peso corporal del paciente) frente a las concentraciones plasmáticas observadas (en negro) y las concentraciones plasmáticas predichas por el modelo n° 2 (tabla V.114), modelo básico sin covariables, frente a la

concentraciones plasmáticas observadas (gris). Asimismo, se representa la recta de regresión y el valor de R^2 asociado a cada recta.

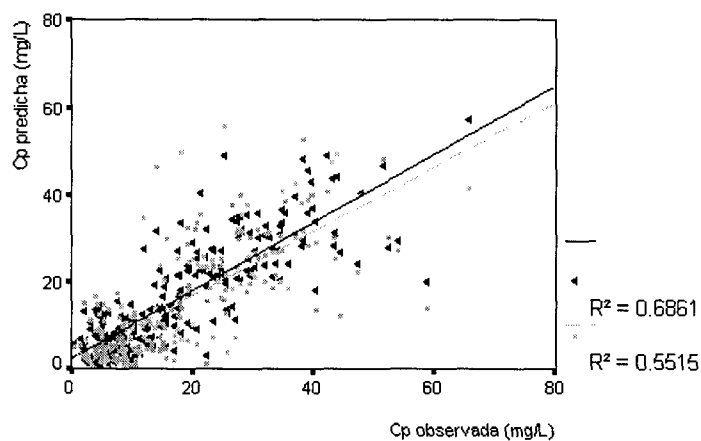


Figura V.33. Concentración plasmática predicha vs observada para los modelos n° 2 (gris) y n° 28 (negro). Método no lineal de efectos mixtos. Población A.

V.4.4. Análisis de predictores del modelo estructural.

El análisis de las covariables predictoras de los parámetros de efecto fijo volumen de distribución y aclaramiento de creatinina se ha llevado a cabo mediante:

- la regresión lineal múltiple (RLM) frente a las covariables que permanecen fijas a lo largo del tratamiento con vancomicina (apartado IV.4.3.1).
- modelo no lineal de efectos mixtos. Este método se ha utilizado, para el análisis de tanto las covariables que permanecen fijas como las covariables que varían a lo largo del tratamiento con vancomicina, en particular los tratamientos concurrentes.

V.4.4.1. Análisis de los predictores. Regresión lineal múltiple.

Para determinar las covariables predictoras de los parámetros farmacocinéticos de vancomicina se ha realizado un análisis de regresión lineal múltiple por el método de inclusión mediante pasos sucesivos, con posterior eliminación de las variables inicialmente incluidas (*stepward inclusion*). Se ha asignado una probabilidad F de entrar en el modelo menor de 0,05 y una probabilidad F de salir del modelo $> 0,1$.

Para determinar la influencia de las covariables sobre los parámetros de efecto fijo, se han estimado los parámetros farmacocinéticos individuales de la población A mediante el modelo no lineal de efectos mixtos, utilizando el comando *\$EST POSTHOC*, que permite obtener las estimas individuales de los parámetros farmacocinéticos (Beal 1980).

Las variables dependientes estudiadas han sido el volumen de distribución del compartimento central, el aclaramiento de vancomicina y el volumen de distribución del compartimento periférico estimados mediante el NONMEM a partir del modelo nº 13 (el modelo de referencia que no incluye ninguna covariable).

Tabla V.120. Parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos mediante las estimas "POSTHOC" (NONMEM) del modelo básico (modelo nº 13). Población A.

Paciente	Cl (L/h)	Vc (L)	Vp (L)
1	1.89	10.17	134.63
2	3.53	15.81	33.03
3	2.80	27.51	46.08
4	0.68	4.61	12.35
5	6.21	23.41	12.23
6	2.93	39.72	130.45
7	3.51	32.62	24.86
8	6.44	37.55	5.85
9	3.81	25.55	166.00
10	1.08	32.34	171.36
11	2.47	38.77	21.88
12	4.50	20.54	46.77
13	3.81	26.71	121.05

Tabla V.120. Parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos mediante las estimas "POSTHOC" (NONMEM) del modelo básico (modelo n° 13). Población A.

Paciente	Cl (L/h)	Vc (L)	Vp (L)
14	1.40	46.88	105.89
15	5.31	34.86	83.74
16	1.92	32.12	17.24
17	7.36	28.76	94.69
18	2.48	17.26	32.74
19	3.08	29.6	215.20
20	4.74	31.94	75.31
21	1.28	25.2	107.34
22	2.79	24.66	57.39
23	2.24	47.31	151.52
24	5.68	51.69	99.95
25	3.34	47.92	14.17
26	3.59	34.94	108.76
27	7.22	41.21	4.12
28	5.82	14.64	6.66
29	9.96	62.65	177.99
30	3.31	24.93	66.47

El valor de las variables edad, peso corporal total, peso corporal magro, talla se muestran en el apartado V.1.

La presencia de insuficiencia hepática se describe en la figura V.34. La evaluación de la función hepática se ha realizado de acuerdo con los criterios de la OMS (apartado III.4.3. tabla III.1.). Dado el limitado número de pacientes evaluados, los grados de funcionalismo hepático se han agrupado en dos: un primer nivel que incluye los pacientes con grado 0 y 1 de la OMS y un segundo nivel con disfunción grado 2 y 3. Ningún paciente presentó disfunción hepática de grado 4 según el criterio de la OMS.

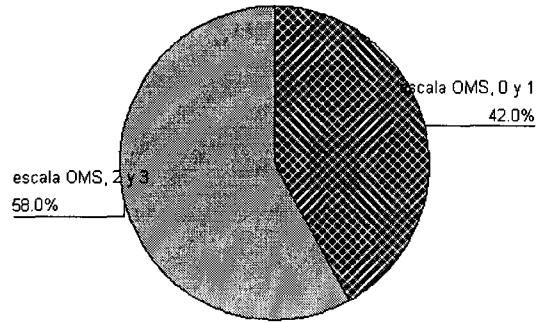


Figura V.34. Presencia de insuficiencia hepática en la población A según los criterios de la OMS (Tabla III.1.).

La tabla V.121. muestra las variables incluidas en el análisis de regresión múltiple del aclaramiento de vancomicina con las variables analizadas así como los IC95% de los parámetros estimados.

Tabla V.121. Regresión lineal múltiple aclaramiento de vancomicina.

Variable	β	EE de B	IC95%	T	p
Constante	-9.452	3.984	-17.66 , -1.247	-2.373	0.025
Clcr (*)	0.033	0.006	0.021 , 0.046	5.444	0.000
PCT	0.051	0.011	-0.059 , -0.010	4.474	0.001
Edad	-0.035	0.011	0.027 , 0.074	-3.042	0.005
Estatura	0.053	0.023	0.007 , 0.100	2.351	0.027

(*) estimado según la ecuación de Cockcroft y Gault (PCM), al inicio del tratamiento con vancomicina.

Tabla V.122. Análisis de varianza de la regresión para el aclaramiento de vancomicina^(*)- Población A.

Modelo	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	106.236	4	26.559	25.137	0.000
Residual	26.414	25	1.056		
Total	132.650	29			

(*) R=0.895; R²=0.800; Error típico de la estimación 1.028

Las siguientes tablas muestran el análisis de regresión de las variables independientes frente al volumen del compartimento central de vancomicina.

Tabla V.123. Regresión lineal múltiple del volumen del compartimento central de vancomicina. Población A.

Variable	B	EE de B	IC95%	β	T	p
Constante	-6.915	8.272	-23.86 , 10.03		-0.836	0.410
PCT	0.492	0.105	0.278 , 0.707	0.664	4.700	0.001

Tabla V.124. Análisis de varianza para la regresión del volumen del compartimento central de vancomicina^(*)- Población A.

Modelo	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	2080.162	1	2080.162	22.08	0.001
Residual	2636.790	28	94.171		
Total	4716.950	29			

(*) R=0.66; R²=0.441; Error típico de la estimación 9.704

El coeficiente de correlación (R) toma el valor de 0.66, lo que indica que el modelo explica una variabilidad inferior al 0.25.

Finalmente, las tablas V.125 y V.126 muestran el resultado de la regresión múltiple de la variable volumen del compartimento periférico frente a las variables analizadas.

Tabla V.125. Regresión lineal múltiple del volumen del compartimento periférico de vancomicina. Población A.

Variable	B	EE de B	IC95%	β	T	p
Constante	37.713	18.712	-0.617 , 76.04		2.015	0.053
Duración tto	2.362	0.918	0.482 , 4.243	0.437	2.573	0.015

Tabla V.126. Análisis de varianza para la regresión volumen del compartimento periférico de vancomicina* Población A.

Modelo	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	20391.09	1	20391.09	6.620	0.157
Residual	86243.93	28	3080.14		
Total	106634.12	29			

(*) R=0.437; R²=0.191; Error típico de la estimación 55.499.

V.4.4.2. Análisis de predictores. Modelo no lineal de efectos mixtos.

Las covariables analizadas han sido resultado final (alta vs exitus); albúmina exógena; aminoglucósidos; betalactámicos; concentración mínima inhibitoria; dosis acumulada; digoxina; diuresis; dobutamina; dopamina; duración tratamiento con vancomicina; estancia en UCI; furosemida; heparinas de bajo peso molecular; hematocrito; presencia de insuficiencia hepática; leucocitos; midazolam; nutrición enteral; neutrófilos; nutrición parenteral; nitroglicerina; peso corporal magro; peso corporal total; propofol; proteínas séricas totales; ranitidina; temperatura y urea.

En las tablas V.127, V.128, V.129 y V.130 se muestran los modelos que incluyen las covariables que influyen significativamente sobre los parámetros farmacocinéticos aclaramiento renal, aclaramiento no renal, volumen del compartimento central y volumen del compartimento periférico respectivamente.

Tabla V.127. Modelado aclaramiento de vancomicina. Análisis de predictores del aclaramiento renal (*) Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media±EE) (EER%)	Parámetros de efecto aleatorio (media±EE) (EER%)	FMO	Ref	ΔFMO
Modelo n° 31 TVCL=($\theta_1+\theta_6 \times \text{SEX0}$) \times Clcr+ $\theta_5 \times$ PCT	$\theta_1=0.025 \pm 0.008$ (31%) $\theta_2=0.409 \pm 0.032$ (7.8%) $\theta_3=6.33 \pm 1.11$ (17.5%) $\theta_4=1.08 \pm 0.345$ (31.9%) $\theta_5=8.5 \cdot 10^{-3} \pm 6 \cdot 10^{-3}$ (66.8%) $\theta_6=0.018 \pm 1.1 \cdot 10^{-2}$ (61.7%)	$\eta_1=0.206 \pm 0.078$ (37.9%) $\eta_2=0.126 \pm 0.051$ (40.3%) $\eta_4=1.29 \pm 0.97$ (75.4%) $\epsilon_1=0.013 \pm 0.004$ (33.8%) $\epsilon_2=5.4 \pm 1.25$ (23.3%)	974.2	27	-11.1
Modelo n° 32 TVCL=($\theta_1+\theta_6 \times \text{DGX}$) \times Clcr+ $\theta_5 \times$ PCT	$\theta_1=0.025 \pm 0.006$ (18.9%) $\theta_2=0.401 \pm 0.040$ (10.0%) $\theta_3=7.26 \pm 1.59$ (21.9%) $\theta_4=1.15 \pm 0.281$ (24.4%) $\theta_5=0.018 \pm 0.007$ (39.3%) $\theta_6=0.025 \pm 0.004$ (17.9%)	$\eta_1=0.176 \pm 0.05$ (27.2%) $\eta_2=0.115 \pm 0.057$ (49.5%) $\eta_4=1.32 \pm 0.95$ (71.6%) $\epsilon_1=0.013 \pm 0.004$ (32.3%) $\epsilon_2=5.1 \pm 0.98$ (19.3%)	956.5	27	-28.7
Modelo n° 33 TVCL=($\theta_1+\theta_6 \times \text{NPT}$) \times Clcr+ $\theta_5 \times$ PCT	$\theta_1=0.03 \pm 0.005$ (16.7%) $\theta_2=0.413 \pm 0.033$ (7.8%) $\theta_3=6.24 \pm 1.14$ (18.3%) $\theta_4=1.14 \pm 0.284$ (24.9%) $\theta_5=6.9 \cdot 10^{-3} \pm 5.4 \cdot 10^{-3}$ (78.3%) $\theta_6=9.2 \cdot 10^{-3} \pm 3.2 \cdot 10^{-3}$ (34.8%)	$\eta_1=0.238 \pm 0.09$ (41.6%) $\eta_2=0.13 \pm 0.06$ (45.4%) $\eta_4=1.26 \pm 0.87$ (69%) $\epsilon_1=0.014 \pm 0.004$ (28.6%) $\epsilon_2=5.15 \pm 1.06$ (20.6%)	972.5	27	-12.8
Modelo n° 34 TVCL=($\theta_1+\theta_6 \times \text{IH}$) \times Clcr+ $\theta_5 \times$ PCT	$\theta_1=0.031 \pm 0.007$ (24.7%) $\theta_2=0.420 \pm 0.027$ (6.5%) $\theta_3=5.97 \pm 0.96$ (16.1%) $\theta_4=1.20 \pm 0.290$ (24.17%) $\theta_5=0.0168 \pm 0.009$ (58.9%) $\theta_6=0.0147 \pm 0.012$ (81.6%)	$\eta_1=0.208 \pm 0.056$ (26.9%) $\eta_2=0.119 \pm 0.041$ (34.8%) $\eta_4=1.62 \pm 1.29$ (79.6%) $\epsilon_1=0.014 \pm 0.004$ (31.4%) $\epsilon_2=5.5 \pm 1.24$ (22.6%)	978.7	27	-6.6

(*)DGX: Digoxina; IH. Insuficiencia hepática; NPT: nutrición parenteral.

La figura V.35 representa la concentración plasmática predicha (abscisas) vs la observada

(ordenadas) por el modelo n° 32 que incluye como covariables predictoras la administración de digoxina y por el modelo básico n° 2.

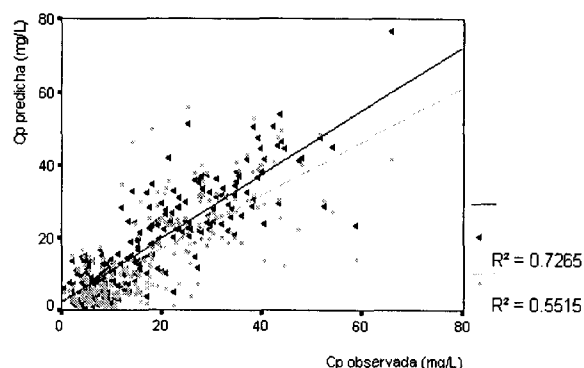


Figura V.35. Concentración plasmática predicha (y) vs concentración plasmática observada (x) por el modelo n° 32 (negro) y por el modelo n° 2 (gris). Población A.

La tabla V.128 muestra el modelado del parámetro aclaramiento no renal de vancomicina.

Tabla V.128. Modelado aclaramiento de vancomicina. Análisis de predictores del aclaramiento no renal (*). Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media±EE) (ERR%)	Parámetros de efecto aleatorio (media±EE) (ERR%)	FMO	Ref	ΔFMO
Modelo n° 35	$\theta_1=0.029\pm 0.006(22.5\%)$	$\eta_1=0.249\pm 0.106(43\%)$	978.2	27	-7.05
TVCL= $\theta_1 \times Cl_{cr} + (\theta_5 + \theta_6 \times ALB) \times PCT$	$\theta_2=0.408\pm 0.035(8.6\%)$	$\eta_2=0.114\pm 0.069(61\%)$			
	$\theta_3=6.26\pm 1.19(19.0\%)$	$\eta_4=1.11\pm 0.76(69.1\%)$			
	$\theta_4=1.09\pm 0.32(29.4\%)$	$\varepsilon_1=0.010\pm 0.004(44\%)$			
	$\theta_5=0.014\pm 0.006(56\%)$	$\varepsilon_2=6.12\pm 1.58(25.8\%)$			
	$\theta_6=0.008\pm 0.005(60\%)$				
Modelo n° 36	$\theta_1=0.023\pm 0.008(34\%)$	$\eta_1=0.227\pm 0.076(33\%)$	972.8	27	-12.4
TVCL= $\theta_1 \times Cl_{cr} + (\theta_5 - \theta_6 \times DGX) \times PCT$	$\theta_2=0.407\pm 0.035(8.6\%)$	$\eta_2=0.123\pm 0.052(43\%)$			
	$\theta_3=6.62\pm 1.20(18.1\%)$	$\eta_4=1.39\pm 0.95(68.2\%)$			
	$\theta_4=1.22\pm 0.29(23.8\%)$	$\varepsilon_1=0.012\pm 0.004(33\%)$			
	$\theta_5=0.022\pm 0.010(47\%)$	$\varepsilon_2=5.57\pm 1.13(20.3\%)$			
	$\theta_6=0.015\pm 0.007(48\%)$				

Tabla V.128. Modelado aclaramiento de vancomicina. Análisis de predictores del aclaramiento no renal (*). Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media±EE) (ERR%)	Parámetros de efecto aleatorio (media±EE) (ERR%)	FMO	Ref	ΔFMO
Modelo n°37 TVCL=θ ₁ ×Cl _{cr} +(θ ₅ +θ ₆ ×NPT)×PCT	θ ₁ =0.035±0.006(16.6%) θ ₂ =0.417±0.030(7.2%) θ ₃ =6.11±1.04 (17.0%) θ ₄ =1.11±0.247(22.2%) θ ₅ =0.002±0.006(244.4%) θ ₆ =0.009±0.003(26.5%)	η ₁ =0.258±0.105(40.7%) η ₂ =0.129±0.005(42.6%) η ₄ =1.31±0.867(66.2%) ε ₁ =0.014±0.004(27.1%) ε ₂ =48.2±1.01(20.9%)	968.4	27	-16.8
Modelo n° 38 TVCL=θ ₁ ×Cl _{cr} +(θ ₅ +θ ₆ ×DAC)×PCT	θ ₁ =0.025±0.008(33%) θ ₂ =0.420±0.030(7.1%) θ ₃ =5.99±0.89 (14.9%) θ ₄ =1.3±0.39 (30.6%) θ ₅ =0.002±0.007(367%) θ ₆ =8.2.10 ⁻⁴ ±4.7.10 ⁻⁴ (57%)	η ₁ =0.196±0.052(26%) η ₂ =0.117±0.045(38%) η ₄ =1.52±0.997(65.6%)ε ₁ 0.0153±0.004(26%) ε ₂ =5.11±1.24 (24.3%)	972.3	27	-13.1
Modelo n° 39 TVCL=θ ₁ ×Cl _{cr} +(θ ₅ -θ ₆ ×IH)×PCT	θ ₁ =0.024±0.008(36%) θ ₂ =0.415±0.029(6.9%) θ ₃ =6.13±0.98 (15.9%) θ ₄ =1.24±0.29 (23.9%) θ ₅ =0.025±0.0124(49%) θ ₆ =0.016±0.010 (63%)	η ₁ =0.200±0.065(32%) η ₂ =0.120±0.045(38%) η ₄ =1.65±1.25(76%) ε ₁ =0.0129±0.004(31%) ε ₂ =5.66±1.28 (22.6%)	976.5	27	-9.3

(*ALB: albúmina exógena; DGX: Digoxina; DAC: dosis acumulada; IH: Insuficiencia hepática; NPT: nutrición parenteral;

Tabla V.129. Selección del modelo de regresión. Modelado del volumen de distribución del compartimento central (*). Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media±EE) (EER%)	Parámetros de efecto aleatorio (media±EE) (EER%)	FMO	Ref	ΔFMO
Modelo n° 40 TVV1=(θ ₂ -θ ₆ ×DGX)×PCT	θ ₁ =0.032±0.006(19%) θ ₂ =0.454±0.030(6.8%) θ ₃ =6.40±1.16 (18.1%) θ ₄ =1.24±0.28 (23%) θ ₅ =0.010±0.006(63%) θ ₆ =0.248±0.055 (22.4%)	η ₁ =0.240±0.087(36%) η ₂ =0.057±0.028(50%) η ₄ =0.858±0.439(51.1%) ε ₁ =0.0145±0.004(29%) ε ₂ =5.74±1.38 (24%)	964.61	37	-20.7

Tabla V.129. Selección del modelo de regresión. Modelado del volumen de distribución del compartimento central (*): Población A.

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media±EE) (EER%)	Parámetros de efecto aleatorio (media±EE) (EER%)	FMO	Ref	ΔFMO
Modelo n° 41	$\theta_1=0.029\pm 0.007(25\%)$	$\eta_1=0.250\pm 0.09(38\%)$	975.9	27	-9.4
TVV1=($\theta_2+\theta_6\times\text{BET}$) $\times\text{PCT}$	$\theta_2=0.350\pm 0.035(9.9\%)$	$\eta_2=0.130\pm 0.046(35\%)$			
	$\theta_3=5.87\pm 0.68(11.6\%)$	$\eta_4=1.14\pm 0.727(63.8\%)$			
	$\theta_4=1.14\pm 0.28(24.6\%)$	$\epsilon_1=0.0113\pm 0.003(33\%)$			
	$\theta_5=0.012\pm 0.007(58.3\%)$	$\epsilon_2=5.87\pm 1.38(23.5\%)$			
	$\theta_6=0.098\pm 0.0305(31\%)$				

(*)BET: betalactámicos; DGX:Digoxina

La figura V.36 presenta la concentración plasmática predicha frente a la observada por los modelos n° 40 y n° 2.

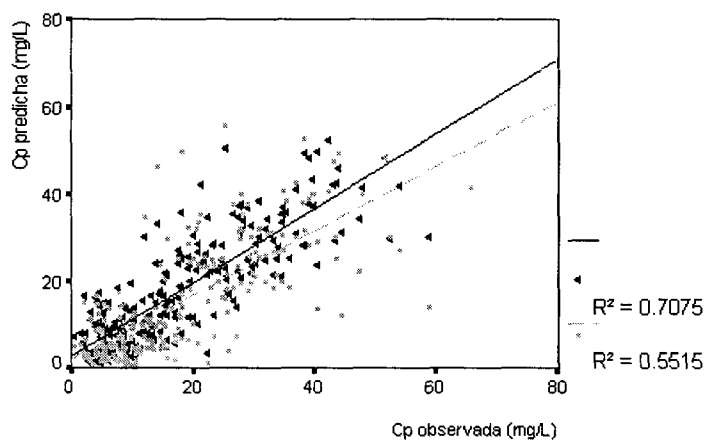


Figura V.36. Concentración plasmática predicha (y) vs concentración plasmática observada (x) por el modelo n° 40 (negro) y por el modelo n° 2 (gris).Población A.

Tabla V.130. Modelado del volumen de distribución del compartimento periférico (*). Población A

Modelo	Parámetros De efecto fijo (media±EE) (EER%)	Parámetros de efecto aleatorio (media±EE) (EER%)	FMO	Ref	ΔFMO
Modelo n° 42	$\theta_1=0.03\pm 0.006(19.6\%)$	$\eta_1=0.291\pm 0.158(54\%)$	973.0	27	-12.3
TVV2=($\theta_4+\theta_6\times\text{BET}$) $\times\text{PCT}$	$\theta_2=0.414\pm 0.030(8.5\%)$	$\eta_2=0.115\pm 0.048(42\%)$			
	$\theta_3=5.93\pm 1.11(18.7\%)$	$\eta_4=0.656\pm 0.42(64.3\%)$			
	$\theta_4=0.64\pm 0.37(58.3\%)$	$\varepsilon_1=0.016\pm 0.004(21\%)$			
	$\theta_5=0.009\pm 0.007(77\%)$	$\varepsilon_2=5.0\pm 1.15(23\%)$			
	$\theta_6=0.874\pm 0.40(45.7\%)$				
Modelo n° 43	$\theta_1=0.032\pm 0.007(22\%)$	$\eta_1=0.381\pm 0.38(100\%)$	962.3	27	-23.0
TVV2=($\theta_4+\theta_6\times\text{DUR}$) $\times\text{PCT}$	$\theta_2=0.375\pm 0.048(12.8\%)$	$\eta_2=0.193\pm 0.076(39\%)$			
	$\theta_3=8.56\pm 1.67(19.5\%)$	$\eta_4=0.195\pm 0.155(79\%)$			
	$\theta_4=10^{-10}\pm 0.53(>1000\%)$	$\varepsilon_1=0.0123\pm 0.005(40\%)$			
	$\theta_5=0.0128\pm 0.006(46\%)$	$\varepsilon_2=5.82\pm 1.10(18.9\%)$			
	$\theta_6=0.073\pm 0.035(47\%)$				

(*BET: betalactámicos; DUR: duración tratamiento con vancomicina

Para construir el modelo de regresión completo se han introducido sucesivamente las covariables que influyen sobre cada uno de los parámetros, tomado como referencia el modelo que produce una mayor reducción en la FMO (modelo n°32), y obviando la inclusión de covariables que producen estimas poco realistas de los parámetros tanto de efecto fijo como de efecto aleatorio (tabla V.131).

Tabla V.131. Modelo de regresión completo. Población A

Modelo	Parámetros De efecto fijo (media±EE) (EER%)	Parámetros de efecto aleatorio (media±EE) (EER%)	FMO	Ref	ΔFMO
Modelo n° 44	$\theta_1=0.031\pm 0.005(17.2\%)$	$\eta_1=0.172\pm 0.044(25.6\%)$	939.8	32	-16.2
TVCL=($\theta_1-\theta_6\times\text{DGX}$) \times $\times\text{Clcr}+\theta_5\times\text{PCT}$	$\theta_2=0.442\pm 0.031(7\%)$	$\eta_2=0.054\pm 0.027(50\%)$			
TVV1=($\theta_2-\theta_7\times\text{DGX}$) $\times\text{PCT}$	$\theta_3=6.98\pm 1.15(16.5\%)$	$\eta_4=1.00\pm 0.52(52\%)$			
TVQ= θ_3	$\theta_4=1.21\pm 0.24(19.8\%)$	$\varepsilon_1=0.015\pm 0.004(27.2\%)$			
TVV2= $\theta_4\times\text{PCT}$	$\theta_5=0.015\pm 0.006(40\%)$	$\varepsilon_2=4.76\pm 0.838(17.6\%)$			
	$\theta_6=0.024\pm 0.004(16.7\%)$				
	$\theta_7=0.123\pm 0.006(4.9\%)$				

Tabla V.131. Modelo de regresión completo. Población A

Modelo	Parámetros De efecto fijo (media±EE) (EER%)	Parámetros de efecto aleatorio (media±EE) (EER%)	FMO	Ref	ΔFMO
Modelo n° 45			935.6	32	-4.2
TVCL=($\theta_1-\theta_6 \times DGX$) \times Clcr+($\theta_5+\theta_8 \times DGX$) \times PCT					
TVV1=($\theta_2-\theta_7 \times DGX$) \times PCT					
TVQ= θ_3					
TVV2= $\theta_4 \times$ PCT					
Modelo n° 46			935.3	32	-4.5
TVCL=($\theta_1-\theta_6 \times DGX$) \times Clcr+ $\theta_5 \times$ PCT					
TVV1=($\theta_2-\theta_7 \times DGX$) \times PCT					
TVQ= θ_3					
TVV2=($\theta_4-\theta_8 \times BETA$) \times PCT					
Modelo n° 47			936.0	32	-3.8
TVCL=($\theta_1-\theta_6 \times DGX+\theta_8 \times NPT$) \times Clcr+ $\theta_5 \times$ PCT					
TVV1=($\theta_2-\theta_7 \times DGX$) \times PCT					
TVQ= θ_3					
TVV2= $\theta_4 \times$ PCT					
Modelo n° 48			939.9	32	-0.5
TVCL=($\theta_1-\theta_6 \times DGX+\theta_8 \times SEX$) \times Clcr+ $\theta_5 \times$ PCT					
TVV1=($\theta_2-\theta_7 \times DGX$) \times PCT					
TVQ= θ_3					
TVV2= $\theta_4 \times$ PCT					

La figura V.37. muestra la concentración plasmática predicha por el modelo n° 2 (gris) y n° 44 (negro) frente a la concentración plasmática observada.

Finalmente, en la tabla V.132. se muestra la estimación condicional de primer orden para el modelo final seleccionado (modelo n° 44).

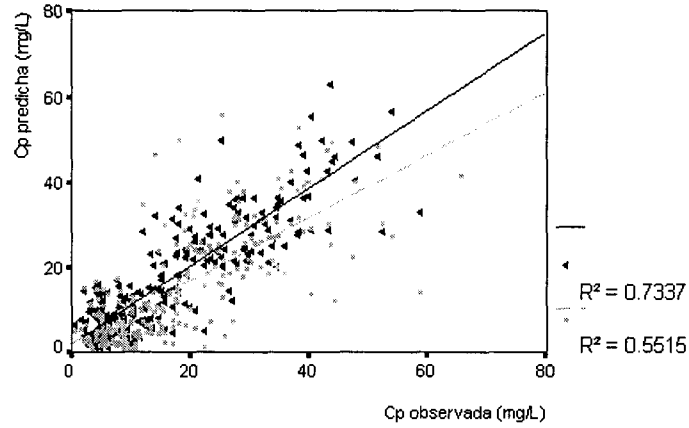


Figura V.37. Concentración plasmática observada (x) vs concentración plasmática predicha (y) por el modelo nº 44 (negro) y modelo nº 2 (gris). Población A.

Tabla V.132. Estimación condicional de primer orden del modelo nº 44

Modelo	Parámetros de efecto fijo (media ± EE) (EER%)	Parámetros efecto aleatorio (media ± EE) (EER%)	FMO	Mod Ref	ΔFMO
Modelo nº 49					
TVCL=($\theta_1-\theta_6 \times DGX$) $\times Clcr + \theta_5 \times PCT$	$\theta_1 = 0.035 \pm 0.009$ (25.7%)	$\eta_1 = 0.15 \pm 0.043$ (29.0%) $\eta_2 =$	934.3	44	-5.5
TVV1=($\theta_2 - \theta_7 \times DGX$) $\times PCT$	$\theta_2 = 0.421 \pm 0.028$ (6.6%)	0.06 ± 0.04 (68.3%)			
TVQ= θ_3	$\theta_3 = 8.17 \pm 1.01$ (12.4%)	$\eta_4 = 0.27 \pm 0.20$ (74.5%)			
TVV2= $\theta_4 \times PCT$	$\theta_4 = 1.32 \pm 0.236$ (17.9%)	$\epsilon_1 = 0.018 \pm 0.004$ (26%)			
	$\theta_5 = 0.017 \pm 0.008$ (49.1%)	$\epsilon_2 = 4.78 \pm 0.861$ (18.0%)			
	$\theta_6 = 0.027 \pm 0.004$ (17.3%)				
	$\theta_7 = 0.232 \pm 0.107$ (46.1%)				

En la figura V.38 se muestra la concentración plasmática predicha por el modelo nº 49 frente a la observada (negro) y la concentración plasmática predicha por el modelo nº 2 frente a la observada (gris).

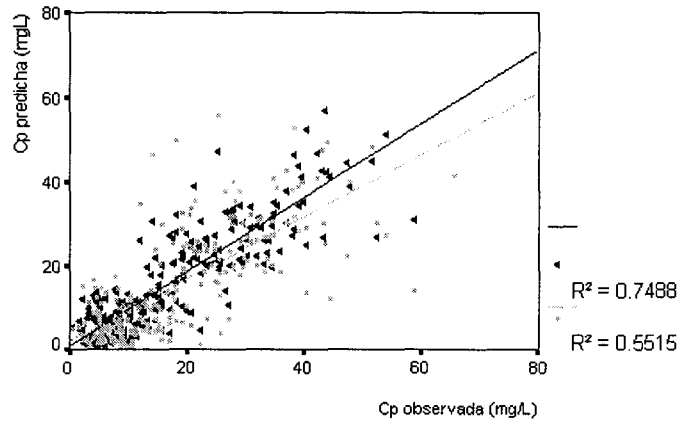


Figura V.38. Concentración plasmática observada (x) vs concentración plasmática predicha (y) por el modelo nº 49 (negro) y modelo nº 2 (gris). Población A.

V.5. Análisis farmacodinámico de los resultados.

En este apartado, se analizó la relación entre las variables independientes susceptibles de explicar la respuesta al tratamiento con las variables respuesta (variables dependientes) en el grupo de población A.

Como variables dependientes relacionadas con la eficacia del tratamiento se han analizado:

- estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos
- normalización del recuento de leucocitos. Se consideró que los pacientes recuperaban el valor normal de los leucocitos cuando éste se situaba por debajo de $11.000/ \text{mm}^3$ al menos durante tres días consecutivos.
- resultado final: alta vs exitus

V.5.1. Análisis de la leucocitosis

La tabla V.133. recoge la media, mediana, error estándar, intervalo de confianza del 95% y percentil 25% y 75%, del tiempo para la recuperación de los leucocitos en la población A, mediante el estimador de Kaplan-Meier.

Tabla V.133. Tiempo de supervivencia para la recuperación de los leucocitos. Población A.

Variable	Media (EE) IC95%	Mediana (EE) IC95%	Percentil 25%	Percentil 75%
Leucocitos (días)	20.00 1.27 [17.51 , 22.49]	13.70 1.47 [10.82 , 16.58]	39.60	6.40

Para la descripción de la recuperación de los leucocitos, de entre las variables recopiladas, se han seleccionado como variables explicativas, aquellas para las que la presencia de relación estadística, tendría además significación clínica:

- los parámetros farmacocinéticos individuales estimados mediante el modelo no lineal de efectos mixtos (modelo nº 28, tabla V.118):
- volumen del compartimento central (V_c)
- volumen del compartimento periférico (V_p)
- aclaramiento de vancomicina (Cl)
- duración del tratamiento con vancomicina,
- dosis acumulada por kilogramo de peso corporal
- aclaramiento al inicio del tratamiento con vancomicina estimado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault (PCM)
- tiempo durante el cual la concentración plasmática permanece por debajo de 10 mg/L ($T < CMI$). Este parámetro, $T < CMI$, constituye lo que se denomina un *marcador diferido*, es decir un parámetro que sustituye al resultado clínico en la medida en que prueba su relación con éste (Hyatt 1995, Meilbohm 1997). A partir de esta información se han obtenido dos variables dicotómicas:
 - (a) pacientes en los que la concentración plasmática permanece más del 75% del tiempo de tratamiento con vancomicina por encima de 10 mg/L vs los pacientes en los que la con-

concentración plasmática se sitúa por debajo de 10 mg/L un porcentaje del tiempo igual o superior a 25% del tiempo de tratamiento con vancomicina, que denominaremos T25<CMI y (b) pacientes en los que la concentración plasmática permanece más del 90% del tiempo de tratamiento con vancomicina por encima de 10 mg/L vs los pacientes en los que la concentración plasmática cae por debajo de 10 mg/L un 10% o más del tiempo de tratamiento con vancomicina, que denominaremos T10<CMI. La tabla V.134. muestra el porcentaje de horas de tratamiento durante el cual, la concentración plasmática de vancomicina permanece por debajo de 10 µg/mL.

- área bajo la curva considerando exclusivamente el período de tiempo durante el cual la concentración plasmática se sitúa por encima de la CMI (AUC). Por criterio, se ha tomado como CMI 10 mg/L, que garantiza cobertura de los enterococos sensibles. Este parámetro se ha determinado al inicio del tratamiento con vancomicina (AUCi), al final del tratamiento con vancomicina (AUCf) y considerando el intervalo posológico y la velocidad de perfusión más frecuente (AUCm).

Tabla V.134. Tiempo durante el que la concentración plasmática se sitúa por debajo de 10mg/L (T<CMI). Población A

Paciente	Duración del tratamiento (h)	T<CMI (h)	Porcentaje T<CMI (%)
1	657	172,1	26,19
2	177	18,7	10,59
3	176	49,5	28,13
4	180	0,3	0,18
5	309	92,1	29,80
6	276	61,0	22,10
7	201	68,0	33,83
8	129	71,3	55,30
9	273	56,4	20,67
10	585	74,8	12,79
11	168	1,3	0,79
12	249	75,2	30,19
13	481	44,7	9,30
14	249	0,0	0,00
15	385	23,7	6,17

Tabla V.134. Tiempo durante el que la concentración plasmática se sitúa por debajo de 10mg/L (T<CMI). Población A

Paciente	Duración del tratamiento (h)	T<CMI (h)	Porcentaje T<CMI (%)
16	420	55,6	13,23
17	249	72,3	29,05
18	393	100,5	25,57
19	1449	892,5	59,54
20	357	128,7	36,06
21	658	6,5	0,99
22	664	233	35,09
23	264	16,7	6,34
24	30,00	2,7	9,01
25	768	242,4	31,57
26	201	6,8	3,40
27	525	206,1	39,25
28	276	81,8	29,65
29	324	207,7	64,12
30	537	213,3	39,73

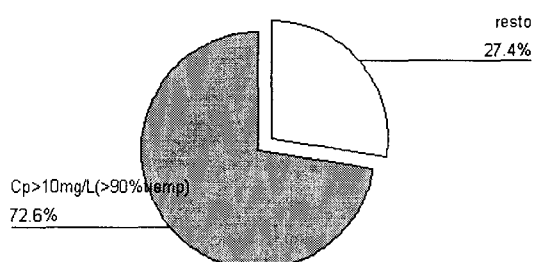


Figura V.39. Gráfico de sectores del porcentaje de pacientes con Cp por encima de 10 mg/L: (a) más del 90% del tiempo de tratamiento con vancomicina.

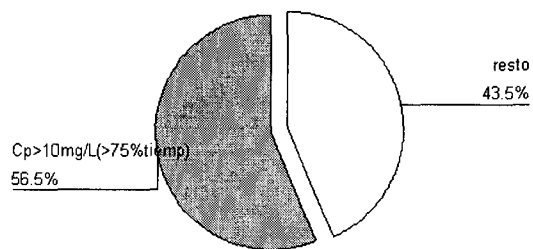


Figura V.39. Gráfico de sectores del porcentaje de pacientes con Cp por encima de 10 mg/L: (a) más del 75% del tiempo de tratamiento con vancomicina.

Tabla V.135. Área bajo la curva por encima de la concentración mínima inhibitoria (10 mg/L). Población A

Paciente	AUICi	AUIC f	AUIC m
1	198.41	66.14	97.88
2	141.64	141.64	190.4
3	714.29	392.86	370.54
4	735.29	183.82	237.06
5	322.06	483.09	380.03
6	85.32	255.97	76.11
7	106.84	78.35	80.34
8	.	.	.
9	524.93	472.44	385.56
10	57.87	17.36	26.98
11	809.72	607.29	460.53
12	.	.	.
13	787.4	1049.87	368.33
14	1428.57	3571.43	1464.09
15	376.65	282.49	347.12
16	1041.67	325.52	465.1
17	.	.	.
18	806.45	302.42	355.4
19	649.35	227.27	266.75
20	210.97	158.23	158.23
21	585.94	386.72	298.83

Tabla V.135. Área bajo la curva por encima de la concentración mínima inhibitoria (10 mg/L). Población A

Paciente	AUICi	AUIC f	AUIC m
22	716.85	232.97	247.17
23	892.86	446.43	428.57
24	352.11	352.11	334.51
25	598.8	299.4	329.1
26	.	.	.
27	277.01	831.02	295.93
28	343.64	343.64	351.16
29	200.8	301.2	249.4
30	151.06	302.11	190.33

De la misma manera, la variable AUIC se ha dicotomizado tomando como límite el valor de 125, valor que se ha relacionado con resultados clínicos y microbiológicos positivos (Schentag 1991), y tomando como límite el valor de 300 (mediana del valor de AUICm en la población evaluada) (figura V.40).

La regresión de Cox, que permite estudiar la relación entre el tiempo transcurrido hasta el acontecimiento de un suceso, con un conjunto de variables independientes, ha sido la técnica multivariante utilizada para analizar la relación entre evolución de la leucocitosis y las variables independientes. Para ello, la variable leucocitosis se ha dicotomizado, considerando como ocurrencia del suceso, la normalización del valor de leucocitos (esto es, alcanzar un valor inferior a 11.000 leucocitos /mm³). El origen de la variable tiempo se considera el inicio del tratamiento con vancomicina.

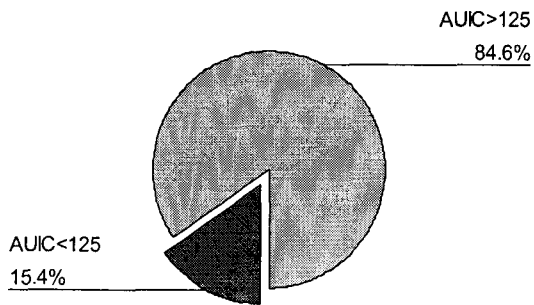


Figura V.40. (a) Gráfico de sectores del área bajo la curva por encima de 10 mg/L, estableciendo como límite 125

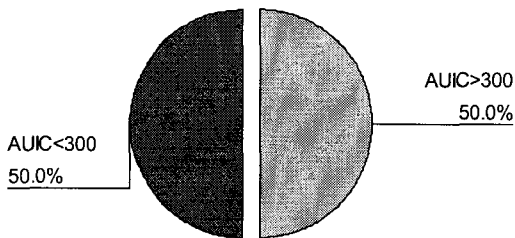


Figura V.40. (b) Gráfico de sectores del área bajo la curva por encima de 10 mg/L, estableciendo como límite 300.

La tabla V.136 muestra el análisis univariante para la recuperación de los leucocitos para cada una de las variables independientes evaluadas, todas ellas codificadas como variables categóricas. Las variables continuas se han categorizado utilizando como punto discriminante el punto que marca la diferencia entre las dos curvas la media: volumen del compartimento central (31L), volumen del compartimento periférico (78L), peso corporal total (77kg), aclaramiento total de vancomicina (3,8L/h), dosis acumulada (20 g) y AUCm tomando como valor discriminante 125 y 300 respectivamente.

La tabla V.137 expone la media y la mediana de la recuperación de los leucocitos, estimadas mediante el estimador de Kaplan-Meier para las variables que muestran relación significativa en el análisis univariante de la recuperación de los leucocitos.

Tabla V.136. Análisis univariante para la variable recuperación del valor normal de los leucocitos. (HR: tasa de riesgo acumulado). Población A.

Variable	HR	IC95%	p
T10<CMI ⁽¹⁾	0,679	0,475 , 0,972	0.038
T25<CMI ⁽²⁾	0,668	0,475 , 0,940	0.021
Vc	0.553	0.390 , 0.784	0.001
Vp	1.198	0.854 , 1.681	0.296
CI	0.961	0.652 , 1.414	0.839
PCT	1.154	0.813 , 1.638	0.421
DAC	1.767	1.192 , 2.618	0.003
AUIC_125 ⁽³⁾	1.463	0.959 , 2.232	0.088
AUIC_300 ⁽⁴⁾	0.518	0.365 , 0.754	0.001

(1) 1= Cp >10 mg/L más del 90% del tiempo de tratamiento con vancomicina; 0= Cp >10 mg/L menos del 90% del tiempo de tratamiento con vancomicina. (2)1= Cp >10 mg/L más del 75% del tiempo de tratamiento con vancomicina; 0= Cp >10 mg/L menos del 75% del tiempo de tratamiento con vancomicina. (3) AUIC>125, 1; AUIC<125, 0;(4) AUIC>300, 1; AUIC<300, 0.

La tabla V.138. muestra el resultado del análisis multivariante de la recuperación de los leucocitos con las variables que en el análisis univariante mostraron relación significativa con la variable recuperación de la leucocitosis

Tabla V.138. Regresión de Cox para la recuperación de los leucocitos. Población A.

Variable	B	EE	Wald	Df	HR	IC95%	p
AUIC300	-0.666	0.215	9.562	1	0.514	0.337, 0.784	0.784
DAC	0.792	0.216	13.409	1	2.207	1.445, 3.372	3.372
Vc	-0.573	0.210	7.437	1	0.564	0.373,0.851	0.851

En la figura V.41. se muestran gráficamente las curvas de supervivencia para la recuperación de los leucocitos discerniendo en función de las variables analizadas en la tabla V.137.

Tabla V. 137. Parámetros estadísticos de la curva de supervivencia para la recuperación de los leucocitos en función las variables T10<CMI, T25<CMI, AUIC_125, AUIC_125, AUIC_300, Vc y dosis dosis acumulada. Población A.

Variable	Criterio	Media (EE) IC95%	Mediana (EE) IC95%	Breslow Log-rank Tarone	p
T10<CMI	Cp ≥90% t	11.97	8.5	5.18	0.023
		0.98	2.15	9.70	0.002
		10.05,13.89	4.28,12.72	8.93	0.003
	Cp<90%t	13.23	13.60		
		0.55	0.48		
		12.14,14.31	12.66,14.54		
T25<CMI	Cp ≥75% t	11.97	12.50	5.87	0.015
		0.81	2.01	9.01	0.003
		10.38,13.56	8.57,16.43	8.71	0.003
	Cp<75% t	13.61	13.70		
		0.61	1.47		
		12.41,14.81	10.82,16.58		
Vc	Vp ≤31L	14.33	16.70	10.20	0.001
		0.67	2.24	9.55	0.002
		13.03,15.64	12.32,21.08	11.34	0.001
	Vp> 31L	11.40	9.60		
		0.7	1.54		
		10.04,12.77	6.59,12.61		
DAC	D ≤ 20 g	11.83	12.60	8.29	0.004
		0.58	0.72	9.19	0.002
		10.68,12.97	11.20,14.00	8.72	0.003
	D> 20g	14.93	-		
		0.85			
		13.27, 16.60			
AUIC_125	AUIC ≤ 125	11.64	11.80	3.51	0.076
		1.07	1.17	0.67	0.413
		9.54, 13.74	9.51,14.09	1.29	0.256
	AUIC >125	13.73	13.70		
		0.6	1.46		
		12.56,14.90	10.84,16.56		
AUIC_300	AUIC ≤ 300	14.88	11.54	13.70	0.000
		0.67	0.74	16.76	0.000
		13.56,16.20	10.08,12.99	16.68	0.000
	AUIC >300	11.54	12.00		
		0.74	1.06		
		10.08,12.99	9.91,14.09		

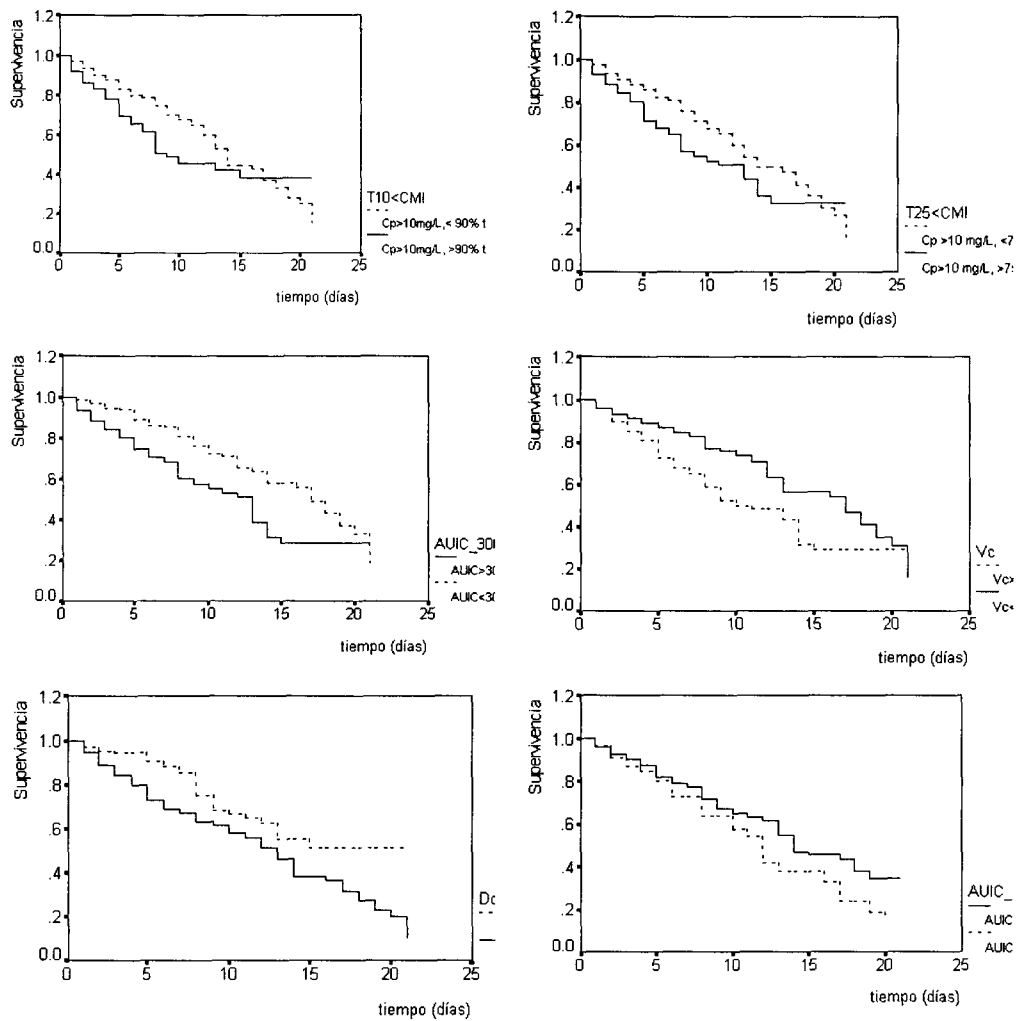


Figura V.41. Curva de supervivencia para las variables que presentan relación con la recuperación de los leucocitos en el análisis univariante. Población A.

V.5.2. Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos

La estancia del paciente se ha analizado como una variable continua. Como variables independientes se han incluido en el análisis la edad, sexo, aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento con vancomicina estimado según la ecuación de Cockcroft-Gault (PCM), dosis de vancomicina administrada, duración del tratamiento, T10<CMI y T25<CMI y los parámetros farmacocinéticos aclaramiento de vancomicina y volumen del compartimento central y periférico. El análisis multivariante apropiado para describir la relación con las variables dependientes es la regresión lineal múltiple. La tabla V.139 y V.140 muestran los parámetros estadísticos de la regresión lineal múltiple para la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla V.139. Regresión lineal múltiple de la estancia en UCI frente a las variables independientes. Población A.

Variable	B	EE de B	IC95%	β	T	P
Constante	13.759	7.532	-1.669 , 29.19	0.582	1.827	0.078
Duración tto	1.399	0.369	0.642 , 2.156		3.786	0.001

La única variable que guarda relación con la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos es la duración del tratamiento con vancomicina. Sin embargo, la proporción de variabilidad explicada por el modelo es inferior al 25%, ya que el valor de R se sitúa entre 0.3 y 0.5. (tabla V.140).

Tabla V.140. Análisis de varianza para la regresión de la estancia en UCI^(*)Población A.

Modelo	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	7152.99	1	7152.994	14.332	0.001
Residual	13974.872	28	499.102		
Total	21127.86				

(*) R=0.5818; R²=0.3386; Error típico de la estimación 22.341

V.5.3. Resultado en los pacientes: alta vs exitus

Para determinar la relación entre el resultado final (alta vs exitus) y las variables independiente o variables explicativas, se ha utilizado la regresión logística por tratarse de una variable dicotómica.

La única variable capaz de explicar el resultado final en el paciente es el porcentaje del tiempo de tratamiento durante el cual la concentración plasmática permanece por debajo de 10 mg/L (tabla V.141).

Tabla V.141. Regresión logística (variable dependiente: resultado en el paciente).

Población A.

Variable	B	EE	IC95%	Wald	gl	p	OR
Constante	0.255	0.4014	-0.562 , 1.012	-0.405	1	0.524	-
T25<CMI(*)	0.843	0.4014	0.056 , 1.629	4.4130	1	0.036	2.32

(*) variable dicotómica: 1= Cp >10 mg/L más del 75% del tiempo de tratamiento con vancomicina; 0= Cp >10 mg/L menos del 75% del tiempo de tratamiento con vancomicina.

Tabla V.142. Regresión logística (variable dependiente: resultado en el paciente). Población A.

Variable	Log likelihood	-2 log LR	gl	p
T25<CMI	-20.533	4.823	1	0.028

V.6. Validación de los modelos de regresión.

La estimación de los parámetros farmacocinéticos de la población a la que pertenece el paciente constituye el paso previo a la individualización posológica. La aplicación a un algoritmo bayesiano de los parámetros farmacocinéticos estimados permite predecir las concentraciones plasmáticas de los pacientes y establecer un régimen posológico inicial. Además, la disponibilidad de concentraciones plasmáticas propias del paciente, permite incorporar información específica del paciente, con lo que la exactitud y precisión de la predicción en dicho paciente se incrementa.

Así pues, la validación de los parámetros se ha realizado:

- *a priori*, esto es, ignorando las concentraciones plasmáticas propias del paciente,
- *a posteriori*, incorporando información de concentraciones plasmáticas específicas del paciente,
- discerniendo entre los parámetros farmacocinéticos estimados mediante los distintos métodos farmacostatísticos, con objeto de determinar si la estimación es sensible al método empleado.
- en la predicción *a priori* se ha validado discerniendo entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínimas.

En la predicción efectuada por cada uno de los conjuntos de los parámetros farmacocinéticos determinados mediante los métodos de estimación, se ha analizado:

- a) El error sistemático
 - Error absoluto de predicción (EP)
 - Error relativo de predicción (ER)
- b) Evaluación de la precisión
 - Error cuadrático medio de predicción (ECM)
 - Valor absoluto del error absoluto de predicción (EAP)
 - Raíz cuadrática del error cuadrático medio de predicción (RECM).

La predicción se ha realizado utilizando el algoritmo bayesiano del programa PKS®.

V.6.1. Validación *a priori* de las concentraciones plasmáticas

Las tablas V.143 a V.147 muestran las predicciones efectuadas a priori de la concentración plasmática máxima y mínima de la población B, utilizando como parámetros farmacocinéticos los obtenidos mediante el métodos estándar en dos etapas obtenido en el programa PKS® y en el programa WinNonlin®, los obtenidos mediante el programa NPEM empleando como parámetro de tendencia central la media y la mediana y el obtenido mediante el método no lineal de efectos mixtos, (NONMEM).

Tabla V.143. Validación de la concentración plasmática mínima y máxima a priori PKS®. Población B.

Paciente	C _{min} (mg/L)	C _{min} (mg/L)	C _{max} (mg/L)	C _{max} (mg/L)
	Observada	Predicha	Observada	Predicha
1	3.730	12.540	14.170	24.470
2	8.200	23.720	47.170	68.280
3	4.210	11.210	32.750	40.610
4	12.600	7.760	67.900	45.000
5	9.530	11.250	43.020	35.120
6	6.860	10.710	40.750	42.030
7	10.570	19.160	31.730	47.240
8	8.340	3.580	29.460	20.490
9	9.570	10.950	18.380	24.960
10	8.030	14.210	21.530	34.570
11	11.500	10.840	38.950	46.030
12	6.910	14.420	40.230	43.040
13	6.100	4.418	36.750	42.430
14	2.660	11.980	23.750	32.680
15	4.940	22.720	26.900	47.690
16	7.390	5.161	66.200	51.990
17	21.970	18.440	41.510	39.130
18	14.710	19.330	43.280	43.880
19	14.080	16.340	31.380	32.280
20	22.750	10.210	41.910	30.830

Tabla V.144. Validación de las concentraciones plasmáticas máxima y mínima obtenidas a priori mediante el método estandar en dos etapas (WinNonlin®). Población B.

	C_{min} (mg/L)		C_{max} (mg/L)	
	Observada	Predicha	Observada	Predicha
1	3.730	13.340	14.170	23.980
2	8.200	8.780	47.170	47.470
3	4.210	14.970	32.750	43.680
4	12.600	3.101	67.900	34.850
5	9.530	9.707	43.020	32.200
6	6.860	7.153	40.750	35.560
7	10.570	9.952	31.730	34.340
8	8.340	2.007	29.460	17.010
9	9.570	12.140	18.380	24.600
10	8.030	9.890	21.530	27.720
11	11.500	17.000	38.950	49.680
12	6.910	13.510	40.230	40.140
13	6.100	20.310	36.750	56.950
14	2.660	7.425	23.750	25.330
15	4.940	10.890	26.900	32.060
16	7.390	6.730	66.200	49.590
17	21.970	15.590	41.510	33.620
18	14.710	10.360	43.280	31.540
19	14.080	23.240	31.380	36.370
20	22.750	16.840	41.910	37.530

Tabla V.145 Validación de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidos a priori mediante NPEM (parámetro de tendencia central: media). Población B.

	C_{min} (mg/L)		C_{max} (mg/L)	
	Observada	Predicha	Observada	Predicha
1	3.730	9.853	14.170	22.630
2	8.200	14.210	47.170	39.400
3	4.210	8.599	32.750	33.490
4	12.600	4.585	67.900	29.610
5	9.530	8.666	43.020	30.490
6	6.860	8.097	40.750	28.720
7	10.570	12.640	31.730	33.980

Tabla V.145 Validación de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidos a priori mediante NPEM (parámetro de tendencia central: media). Población B.

	C_{min} (mg/L)		C_{max} (mg/L)	
	Observada	Predicha	Observada	Predicha
8	8.340	2.671	29.460	13.740
9	9.570	7.392	18.380	19.930
10	8.030	10.050	21.530	27.980
11	11.500	8.693	38.950	29.210
12	6.910	10.220	40.230	31.480
13	6.100	3.264	36.750	38.910
14	2.660	8.591	23.750	26.730
15	4.940	14.010	26.900	33.590
16	7.390	3.865	66.200	31.150
17	21.970	12.050	41.510	30.330
18	14.710	12.090	43.280	31.580
19	14.080	9.370	31.380	31.990
20	22.750	7.830	41.910	27.070

Tabla V.146. Validación de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidos a priori mediante NPEM (parámetro de tendencia central: mediana) Población B.

Paciente	C_{min} (mg/L)		C_{max} (mg/L)	
	Observada	Predicha	Observada	Predicha
1	3.730	11.370	14.170	24.990
2	8.200	17.590	47.170	44.660
3	4.210	9.990	32.750	36.560
4	12.600	5.740	67.900	31.530
5	9.530	9.940	43.020	33.230
6	6.860	9.283	40.750	31.390
7	10.570	15.240	31.730	38.120
8	8.340	3.060	29.460	14.940
9	9.570	8.990	18.380	22.380
10	8.030	11.870	21.530	31.060
11	11.500	9.917	38.950	31.910
12	6.910	12.170	40.230	34.880
13	6.100	3.975	36.750	41.940

Tabla V.146. Validación de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidos a priori mediante NPEM (parámetro de tendencia central: mediana) Población B.

Paciente	C _{min} (mg/L)	C _{min} (mg/L)	C _{max} (mg/L)	C _{max} (mg/L)
	Observada	Predicha	Observada	Predicha
14	2.660	10.050	23.750	29.480
15	4.940	17.320	26.900	38.310
16	7.390	4.560	66.200	33.810
17	21.970	14.780	41.510	34.300
18	14.710	14.880	43.280	35.760
19	14.080	10.840	31.380	34.900
20	22.750	9.130	41.910	29.620

Tabla V.147. Validación de las concentraciones plasmáticas obtenidas a priori mediante NONMEM. Población B.

	C _{min} (mg/L)	C _{min} (mg/L)	C _{max} (mg/L)	C _{max} (mg/L)
	Observada	Predicha	Observada	predicha
1	3.730	9.380	14.170	27.060
2	8.200	14.400	47.170	46.240
3	4.210	9.251	32.750	44.260
4	12.600	4.350	67.900	32.140
5	9.530	7.060	43.020	37.210
6	6.860	6.990	40.750	30.510
7	10.570	12.590	31.730	42.110
8	8.340	2.870	29.460	16.750
9	9.570	9.510	18.380	24.290
10	8.030	9.560	21.530	32.090
11	11.500	9.590	38.950	36.260
12	6.910	11.180	40.230	37.980
13	6.100	8.270	36.750	43.830
14	2.660	7.780	23.750	32.000
15	4.940	14.040	26.900	38.220
16	7.390	4.290	66.200	33.490
17	21.970	14.550	41.510	38.530
18	14.710	12.260	43.280	35.770
19	14.080	12.840	31.380	38.950
20	22.750	9.420	41.910	26.930

V.6.1.1. Error sistemático

a) Error medio de predicción (EP).

En la figura V.42 se muestra los diagramas de cajas de los valores del error de predicción para cada uno de los métodos evaluados. La figura V.43. muestra la media e intervalo de confianza del 95% para el error medio de predicción.

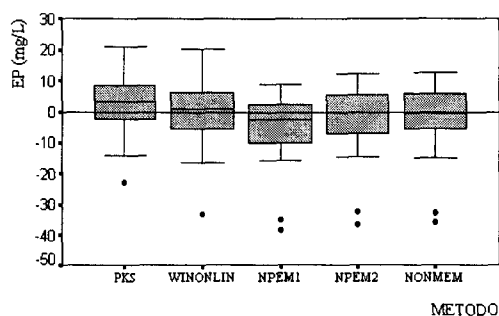


Figura V.42. Diagrama de cajas del error medio de predicción a priori. Población B.

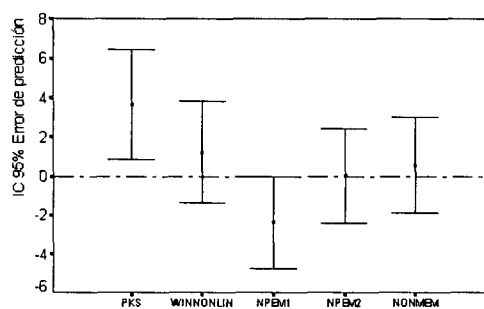


Figura V.43. Media e intervalo de confianza del 95% del error medio de predicción. Población B.

En la siguiente tabla se muestran la media, desviación típica e intervalo de confianza de los valores del EP para cada uno de los métodos evaluados.

Tabla V.148. Media, error típico, e intervalo de confianza del 95% del error medio de predicción a priori (EP). Población B.

Método	n	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Mediana (mg/L)	IC _{95%} (mg/L)
PKS	39	3.645	1.383	3.855	0.846 , 6.447
WINNONLIN	39	1.222	1.292	1.580	-1.389 , 3.842
NPEM1	38	-2.376	1.174	-1.522	-4.755, 0.004
NPEM2	38	0.023	1.197	0.290	-2.403 , 2.450
NONMEM	38	0.550	1.204	0.035	-1.891 , 2.991

La prueba de Kolmogorov-Smirnov muestra la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de que las distribuciones de los errores medios de predicción *a priori* siguen la ley normal (tabla V.149).

Tabla V.149. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y de Levene para los errores medios de predicción de las concentraciones plasmáticas estimadas *a priori*. Población B.

Método	p	Distribución Normal	Estadística de Levene	p
PKS	0.977	si	0.167	0.995
WINNONLIN	0.831	si		
NPEM1	0.506	si		
NPEM2	0.547	si		
NONMEM	0.877	si		

La tabla V.150. muestra el análisis de varianza del error medio de predicción discerniendo en función del método farmacostatístico de estimación de los parámetros utilizados.

Tabla V.150. Análisis de varianza para los errores medios de predicción *a priori* de los modelos bayesianos desarrollados en cada uno de los métodos analizados. Población B.

Modelo	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	726.37	4	181.59	3.00	0.019
Residual	11305.62	187	60.46		
Total	12031.99	191			

(*)Eta=0.24; Eta²=0.063

La aplicación de prueba de comparación múltiple (LSD) encuentra diferencias estadísticamente significativas entre el error medio de predicción de los métodos PKS y NPEM1; PKS y NPEM2 y entre WINNONLIN y NPEM1.

b) Error relativo de predicción (ER)

En la figura V.44 se muestra los diagramas de cajas de los valores del error relativo de predicción para cada uno de los métodos evaluados. La figura V.45 muestra la media e intervalo de confianza del 95% para el error de relativo predicción.

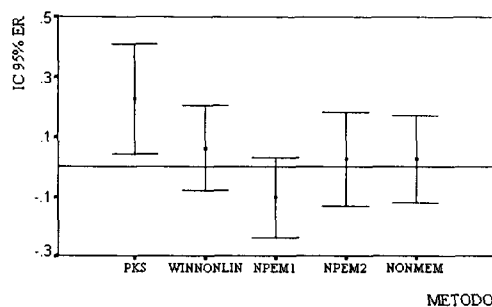
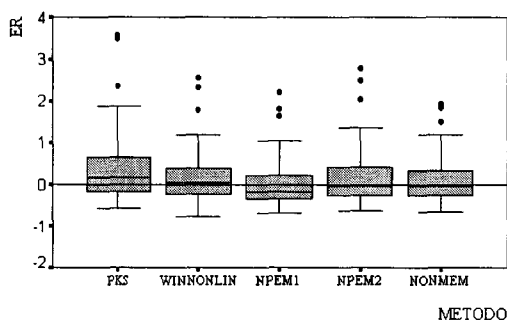


Figura V.44. Diagrama de cajas del error relativo de predicción a priori para uno de los cinco métodos de estimación evaluados. Población B.

Figura V.45. Media e IC95% del error relativo de predicción a priori para cada uno de los cinco métodos evaluados. Población B.

En la tabla V.151 aparece la estadística descriptiva del error relativo de predicción a priori tras eliminar los valores atípicos.

Tabla V.151. Media, error típico, e intervalo de confianza del 95% del error relativo de predicción a priori (ER). Población B.

Método	n	Media	DE	Mediana	IC _{95%}
PKS	37	0.228	0.091	0.155	0.043 , 0.412
WINNONLIN	36	0.064	0.071	0.031	-0.080, 0.207
NPEM1	37	-0.102	0.066	-0.227	-0.260 , 0.032
NPEM2	37	0.028	0.077	-0.061	0.130, 0.185
NONMEM	37	0.027	0.072	-0.056	-0.119, 0.174

Las tablas V.152. muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov para el error relativo de predicción a priori en función del método de estimación de los parámetros farmacocinéticos.

Tabla V.152. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y prueba de Levene para los errores relativos de predicción a priori. Población B.

Método	p	Distribución normal	Estadístico de Levene	p
PKS	0.585	si	0.713	0.584
WINNONLIN	0.323	si		
NPEM1	0.560	si		
NPEM2	0.665	si		
NONMEM	0.836	si		

Tabla V.153. Análisis de varianza para el error relativo de predicción de las concentraciones plasmáticas estimadas a priori. Población B.

Modelo	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	2.065	4	0.516	2.425	0.049
Residual	38.113	179	0.213		
Total	40.178	183			

(*) $\eta^2=0.23$; $\eta^2=0.05$

Al igual que sucedía con el EP, la prueba de comparación múltiple LSD detecta diferencias estadísticamente significativas entre el ER estimado en el método PKS y el estimado mediante NPEM1.

V.6.1.2. Evaluación de la precisión

a) Error cuadrático de predicción (ECM)

La figura V.46. muestra el diagrama de cajas y los valores atípicos para la variable error cuadrático de predicción a priori. La figura V.47 muestra la representación gráfica de la media e intervalo de confianza del 95% para el error cuadrático medio.

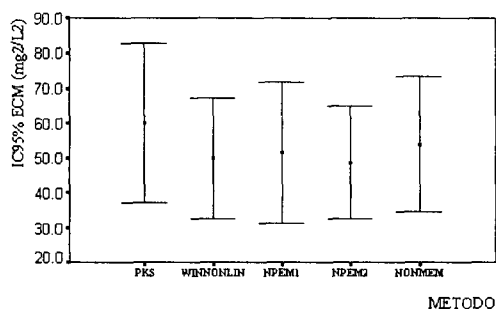
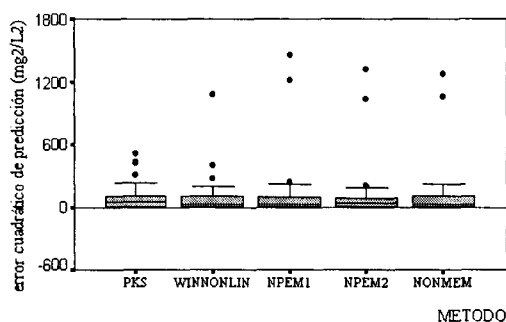


Figura V.46. Diagrama de cajas del error cuadrático medio de predicción a priori para cada uno de los métodos evaluados. Población B.

Figura V.47. Media e intervalo de confianza del 95% del error cuadrático medio de predicción a priori. Población B.

La tabla V.154 muestra los parámetros estadísticos descriptivos del error cuadrático tras eliminar los valores atípicos.

Tabla V.154. Media, error típico, e intervalo de confianza del 95% del error cuadrático de predicción de las concentraciones plasmáticas estimadas a priori (ECM). Población B.

Método	n	Media (mg/L) ²	DE (mg/L) ²	Mediana (mg/L) ²	IC _{95%} (mg/L) ²
PKS	36	60.020	11.305	40.744	37.070 , 82.971
WINNONLIN	37	49.978	8.568	34.928	32.6000 , 67.354
NPEM1	37	51.539	10.036	32.138	31.186 , 71.892
NPEM2	37	48.784	7.958	32.833	32.644 , 64.924
NONMEM	38	53.981	9.610	32.839	34.509 , 73.452

La tabla V.155 muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov para contrastar las hipótesis de normalidad y homogeneidad de varianzas de la variable error cuadrático medio. En la tabla V.156 se ha aplicado el análisis de varianza para el análisis del error cuadrático medio.

Tabla V.155. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para los errores cuadráticos medios de predicción de las concentraciones plasmáticas estimadas a priori. Población B.

Método	p	Distribución Normal	Estadístico de Levene	p
PKS	0.150	si	0.849	0.500
WINNONLIN	0.050	si		
NPEM1	0.100	si		
NPEM2	0.190	si		
NONMEM	0.159	si		

Ninguna de las pruebas de comparación múltiple aplicadas (LSD y Scheffé), detectan diferencias estadísticamente significativas en el error cuadrático medio de predicción.

Tabla V.156. Análisis de varianza para el error cuadrático medio de las concentraciones plasmáticas obtenidas a priori en los modelos bayesianos desarrollados. Población B.

Modelo	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	2879.91	4	719.98	0.21	0.93
Residual	607174.40	180	3373.19		
Total	610054.311	184			

⁽¹⁾ Eta=0.07; Eta²=0.005

Para la estimación de la raíz cuadrada del error cuadrático medio (RECM), se ha utilizado la media o la mediana en función de si su distribución se ajusta a la normalidad o no. Los valores obtenidos son: 7.74 mg/L, 7.07mg/L, 7.18 mg/L, 6.98 mg/L y 7.35 mg/L para los métodos PKS, WINONOLIN, NPEM1, NPEM2 y NONMEM respectivamente.

b) Error absoluto de predicción (EAP)

La figura V.48 muestra los errores absolutos de predicción. Los puntos representan los valores atípicos. La figura V.49 muestra la media e intervalo de confianza del 95% de los errores absolutos medios de predicción de las C_p estimadas *a priori*.

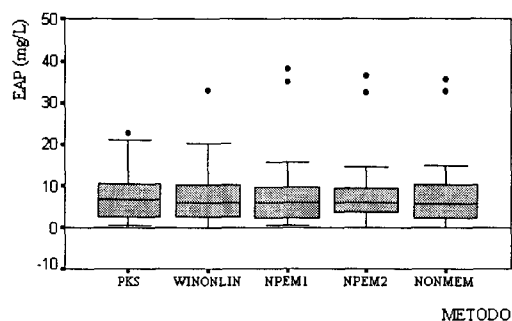


Figura V.48. Diagrama de cajas del error absoluto medio de predicción a priori para los métodos de estimación de los parámetros farmacocinéticos evaluados. Población B.

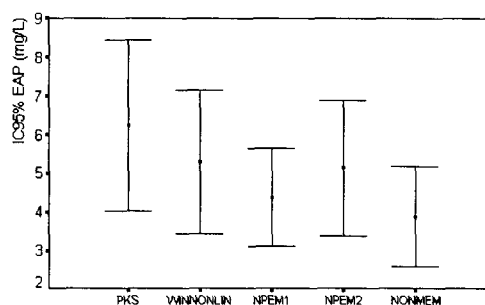


Figura V.49. Media e intervalo de confianza del 95% del error absoluto medio de predicción de las concentraciones plasmáticas estimadas a priori. Población B.

La tabla V.157 muestra los parámetros estadísticos descriptivos del error absoluto medio de predicción de las concentraciones plasmáticas estimadas *a priori* (EAP).

Tabla V.157. Media, desviación estándar, mediana, e intervalo de confianza del 95% del error absoluto de predicción de las concentraciones plasmáticas estimadas *a priori*. Población B.

Método	n	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Mediana (mg/L)	IC _{95%} (mg/L)
PKS	39	6.239	4.760	4.800	4.011 , 8.467
WINNONLIN	39	5.289	3.991	5.705	3.422 , 7.157
NPEM1	37	4.384	2.620	3.525	3.121 , 5.647
NPEM2	39	5.132	3.764	4.965	3.371 , 6.893
NONMEM	38	3.874	2.677	3.100	2.583 , 5.164

Las tablas V.158 muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov para contrastar la normalidad y homogeneidad de las varianzas de la variable error absoluto medio de predicción.

En este caso, dado que tanto la distribución de los errores es normal y se cumple que las varianzas son homogéneas, se ha aplicado únicamente el análisis de varianza como prueba estadística para determinar la presencia de diferencias en la predicción entre los métodos de estimación de los parámetros farmacocinéticos (tabla V.159).

Tabla V.158. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y homogeneidad de varianzas para los errores absolutos medios de predicción de las concentraciones plasmáticas a priori. Población B.

Método	p	Distribución Normal	Prueba de Levene	p
PKS	0.692	si	0.507	0.73
WINNONLIN	0.578	si		
NPEM1	0.375	si		
NPEM2	0.884	si		
NONMEM	0.251	si		

Tabla V.159. Análisis de varianza para el error absoluto medio de predicción de las concentraciones plasmáticas estimadas a priori para los modelos bayesianos desarrollados en cada uno de los métodos analizados. (*) Población B.

Modelo	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	63.846	4	15.961	0.633	0.639
Residual	4712.69	187	25.201		
Total	4776.54	191			

(*) $\bar{\epsilon} = 0.12$; $\epsilon^2 = 0.01$

Asimismo, las pruebas de comparación múltiple de Scheffé y LSD, no detectan diferencias en el EAP en ninguna de las parejas de métodos expuestos en la tabla V.159.

La figura V.50. muestra el error medio de predicción y el error absoluto medio de predicción para la estimación de las concentraciones plasmáticas *a priori*.

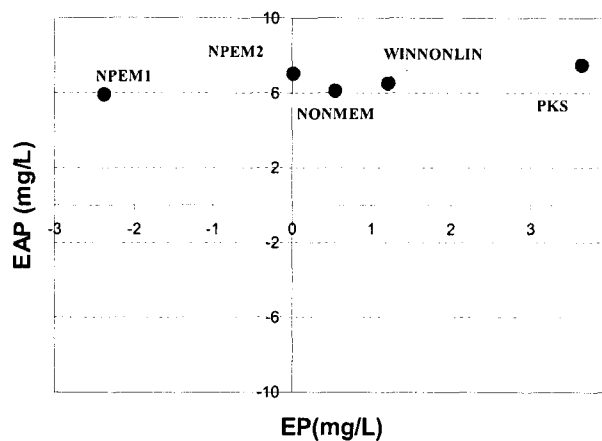


Figura V.50. Representación gráfica del EAP (ordenadas) y EP (abscisas) para la estimación de las concentraciones plasmáticas *a priori*. Población B.

V.6.2. Validación *a priori* de las concentraciones plasmáticas mínimas

V.6.2.1. Error sistemático

a) Error medio de predicción (EP).

En la figura V.51 se muestra los diagramas de cajas de los valores del error medio de predicción de las concentraciones plasmáticas mínimas estimadas *a priori* para cada uno de los métodos evaluados.

La figura V.52. muestra la media e intervalo de confianza del 95% para el error medio de predicción *a priori* de las C_{min} .

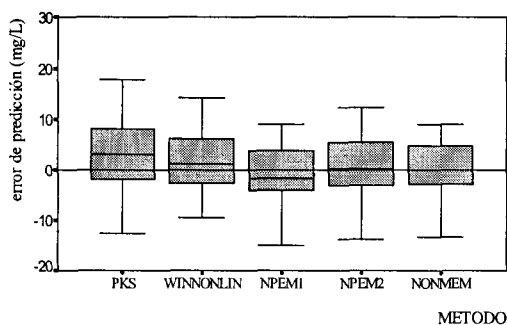


Figura V.51. Diagrama de cajas del error medio de predicción de la C_{min} a priori discerniendo entre el método de obtención de los parámetros farmacocinéticos. Población B.

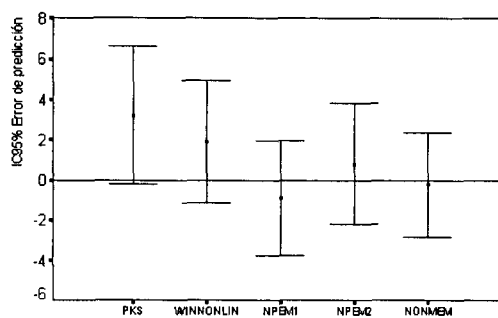


Figura V.52. Media e intervalo de confianza del 95% del error medio de predicción de la C_{min} estimada a priori en función del método de estimación de los parámetros farmacocinéticos. Población B

En la siguiente tabla se muestran la media, desviación típica e intervalo de confianza de los valores del EP para las concentraciones plasmáticas mínimas a priori para cada uno de los métodos evaluados.

Tabla V.160. Media, error típico, e intervalo de confianza del 95% del error medio de predicción a priori de la C_{min} . Población B.

Método	n	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Mediana (mg/L)	IC _{95%} (mg/L)
PKS	20	3.215	7.263	3.055	-0.184, 6.614
WINNONLIN	20	1.914	6.443	1.220	-1.101, 4.930
NPEM1	20	-0.895	6.050	-1.521	-3.727, 1.936
NPEM2	20	0.803	6.420	0.290	-2.201, 3.808
NONMEM	20	-0.224	5.576	0.035	-2.833, 2.386

La prueba de Kolmogorov-Smirnov muestra la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de que las distribuciones de los errores medios de predicción de la C_{min} a priori siguen la ley normal.

Tabla V.161. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y prueba de homogeneidad de varianzas para los errores medios de predicción a priori de la C_{\min} a priori. Población B.

Método	p	Distribución Normal	Estadística de Levene	p
PKS	>2.000	si	0.360	0.837
WINNONLIN	>2.000	si		
NPEM1	>2.000	si		
NPEM2	>2.000	si		
NONMEM	>2.000	si		

La tabla V.162. muestra el análisis de varianza del error medio de predicción discerniendo en función del método farmacoestadístico de estimación de los parámetros utilizados.

Tabla V.162. Análisis de varianza para los errores medios de predicción de la C_{\min} a priori de los modelos bayesianos desarrollados en cada uno de los métodos analizados. Población B.

Modelo	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	217.245	4	54.3112	1.337	0.262
Residual	3860.358	95	40.635		
Total	4077.603	99			

(*) $\eta=0.230$; $\eta^2=0.053$

A pesar de que la prueba ANOVA no detecta diferencias entre los distintos métodos, la aplicación de prueba de comparación múltiple (LSD) encuentra diferencias estadísticamente significativas entre el error medio de predicción de los métodos PKS y NPEM1.

b) Error relativo de predicción (ER)

En la figura V.53 se muestra los diagramas de cajas de los valores del error relativo de predicción para cada uno de los métodos evaluados. En la tabla V.163 aparece la estadística descriptiva del error relativo de predicción tras eliminar los valores atípicos.

La figura V.54 muestra la media e intervalo de confianza del 95% para el error de relativo predicción de la C_{min} .

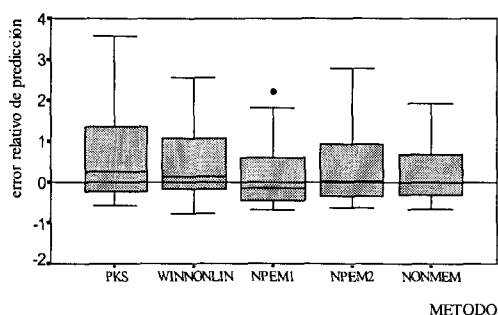


Figura V.53. Diagrama de cajas del error relativo de predicción de la C_{min} estimada a priori para los cinco métodos evaluados. Población B.

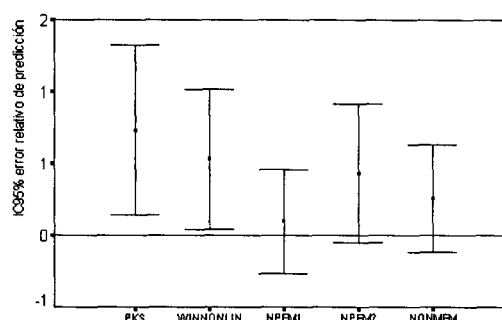


Figura V.54. Media e intervalo de confianza del 95% del error relativo de predicción de la C_{min} a priori para los cinco métodos evaluados. Población B.

Tabla V.163. Media, error típico, e intervalo de confianza del 95% del error relativo de predicción de la C_{min} a priori. Población B.

Método	n	Media	DE	Mediana	IC _{95%}
PKS	20	0.737	1.260	0.247	0.148 , 1.328
WINNONLIN	20	0.534	1.043	0.152	0.045 , 1.021
NPEM1	19	0.101	0.748	-0.178	-0.259 , 0.461
NPEM2	20	0.434	1.031	0.027	-0.049 , 0.917
NONMEM	20	0.264	0.802	0.006	-0.112 , 0.639

Las tablas V.164. muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov para el error relativo de predicción en función del método de estimación de los parámetros farmacocinéticos.

Tabla V.164. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y prueba de Levene para los errores relativos de predicción a priori de la C_{min} . Población B.

Método	p	Distribución normal	Estadístico de Levene	p
PKS	0.829	si	1.428	0.231
WINNONLIN	0.035	no		
NPEM1	0.074	si		
NPEM2	0.035	no		
NONMEM	0.068	si		

Dado que las varianzas son homogéneas se ha aplicado la prueba ANOVA (tabla V.165). Sin embargo, ya que los métodos WINNONLIN y NPEM2 presentan distribución no gaussiana, se ha aplicado también la prueba de Kruskal-Wallis que permite identificar la presencia de diferencias cuando se manejan variable no normales.

Tabla V.165. Análisis de varianza para el error relativo de predicción a priori de la C_{min} de los modelos bayesianos desarrollados en los cinco métodos evaluados. Población B.

Modelo	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	4.6992	4	1.1748	1.1825	0.324
Residual	93.383	94	0.9934		
Total	98.082	98			

(*) $\eta^2=0.218$; $\eta^2=0.048$

Al igual que sucedía con el EP, la prueba de comparación múltiple LSD detecta diferencias estadísticamente significativas entre el ER estimado en el método PKS y el estimado mediante NPEM1.

Tabla V.166. Kruskal-Wallis del error relativo de predicción a priori de la C_{min} de los modelos bayesianos desarrollados en cada uno de los cinco métodos analizados. Población B.

Modelo	Rango medio	H de Kruskal-Wallis	p
PKS	4.53	34.92	0.500
WINNONLIN	3.21		
NPEM1	1.74		
NPEM2	3.26		
NONMEM	2.26		

V.6.2.2. Evaluación de la precisión

a) Error cuadrático de predicción (ECM)

La figura V.55. muestra el diagrama de cajas con los valores atípicos para la variable error cuadrático de predicción de la C_{min} estimada a priori. La figura V.56 muestra la media e intervalo de confianza del 95% para las variables error cuadrático medio.

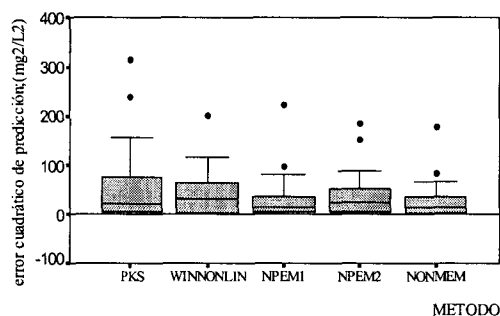


Figura V.55. Diagrama de cajas del error cuadrático medio de predicción de la C_{min} a priori para cada uno de los métodos evaluados. Población B.

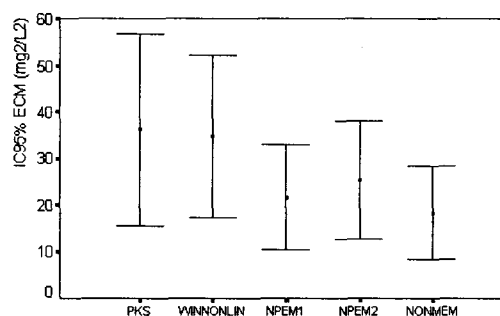


Figura V.56. Media e intervalo de confianza del 95% del error cuadrático medio de predicción de la C_{min} a priori. Población B.

La tabla V.167 muestra los parámetros estadísticos descriptivos del error cuadrático tras eliminar los valores atípicos.

Tabla V.167. Media, error típico, e intervalo de confianza del 95% del error cuadrático de predicción a priori de la C_{min} . (ECM). Población B.

Método	n	Media (mg/L) ²	DE (mg/L) ²	Mediana (mg/L) ²	IC _{95%} (mg/L) ²
PKS	18	36.224	41.393	22.001	15.639, 56.808
WINNONLIN	19	34.746	36.253	30.250	17.273, 52.219
NPEM1	18	21.691	22.723	11.691	10.391, 32.991
NPEM2	18	25.397	25.457	18.277	12.737, 38.056
NONMEM	18	18.406	20.071	7.856	8.425, 28.387

Las tablas V.168 muestran la prueba de Kolmogorov-Smirnov para contrastar las hipótesis de normalidad y homogeneidad de la variable error cuadrático medio. En la tabla V.169 se ha aplicado el análisis de varianza para el error cuadrático medio. Dado que la homogeneidad de las varianzas se encuentra en el límite de significación estadística, se ha aplicado la prueba de Kruskal-Wallis para métodos no paramétricos (tabla V.170).

Tabla V.168. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para los errores cuadráticos medios de predicción a priori de la C_{min} . Población B.

Método	p	Distribución normal	Estadístico de Levene	p
PKS	0.011	no	2.453	0.05
WINNONLIN	0.059	si		
NPEM1	0.029	no		
NPEM2	>0.200	si		
NONMEM	0.012	no		

Tabla V.169. Análisis de varianza para el error cuadrático medio de la C_{min} a priori de los modelos bayesianos desarrollados en cada uno de los métodos analizados. Población B.

Modelo	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	4541.75	4	1135.44	1.229	0.304
Residual	79428.47	86	923.58		
Total	83970.23	90			

(¹) Eta=0.23; Eta²=0.054

Ninguna de las pruebas de comparación múltiple aplicadas (LSD y Scheffé), detectan diferencias estadísticamente significativas en el error cuadrático medio de predicción.

Tabla V.170. Kruskal- Wallis del error cuadrático medio a priori de la C_{min} de los modelos bayesianos desarrollados en cada uno de los cinco métodos analizados. Población B.

Modelo	Rango medio	H de Kruskal-Wallis	p
PKS	51.08	2.288	0.683
WINNONLIN	49.42		
NPEM1	44.69		
NPEM2	45.58		
NONMEM	39.03		

Para la estimación de la **raíz cuadrada del error cuadrático medio (RECM)**, se ha utilizado la media o la mediana en función de si su distribución se ajusta a la normalidad o no. Los valores obtenidos son: 4.69 mg/L, 5.89mg/L, 3.4 mg/L, 5.04mg/L y 2.80mg/L para los métodos PKS, WINNONLIN, NPEM1, NPEM2 y NONMEM respectivamente.

b) Error absoluto medio de predicción (EAP)

La siguiente gráfica (figura V.57) muestra el error absoluto medio de predicción. Los puntos representan los valores atípicos. La figura V.58 muestra la media e intervalo de confianza del 95% de los valores absolutos del error absoluto de predicción a priori de la C_{min} .

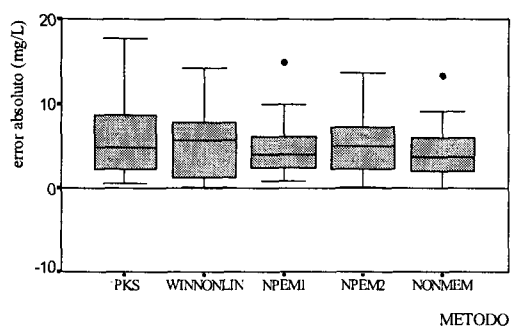


Figura V.57. Diagrama de cajas del error absoluto medio de predicción a priori de la C_{min} . Población B.

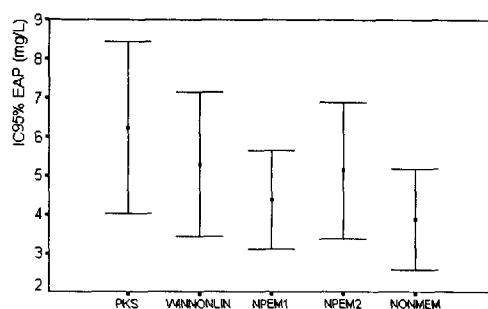


Figura V.58. Media e intervalo de confianza del 95% del error absoluto medio de predicción a priori de la C_{min} . Población B

La tabla V.171 muestra los parámetros estadísticos descriptivos del error absoluto medio de predicción de la C_{min} (EAP).

Tabla V.171. Media, desviación estándar, mediana, e intervalo de confianza del 95% del error absoluto medio de predicción a priori de la C_{min} (EAP). Población B.

Método	n	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Mediana (mg/L)	IC _{95%} (mg/L)
PKS	20	6.239	4.760	4.800	4.011 , 8.467
WINNONLIN	20	5.289	3.991	5.705	3.422 , 7.157
NPEM1	19	4.384	2.620	3.525	3.121 , 5.647
NPEM2	20	5.132	3.764	4.965	3.371 , 6.893
NONMEM	19	3.874	2.677	3.100	2.583 , 5.164

Las tablas V.172 muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov para contrastar la normalidad y homogeneidad de las varianzas de las variables error absoluto medio de predicción.

Tabla V.172. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y homogeneidad de varianzas para los errores absolutos medios de predicción a priori de la C_{min} . Población B.

Método	p	Distribución Normal	Prueba de Levene	p
PKS	0.153	si	1.829	0.130
WINNONLIN	>2.000	si		
NPEM1	0.168	si		
NPEM2	>2.000	Si		
NONMEM	0.179	Si		

En este caso, dado que tanto la distribución de los errores es normal y se cumple que las varianzas son homogéneas, se ha aplicado únicamente el análisis de varianza como prueba estadística para determinar la presencia de diferencias entre los métodos de estimación de los parámetros farmacocinéticos (tabla V.173).

Tabla V.173. Análisis de varianza para el error absoluto medio de predicción a priori de la C_{min} para los modelos bayesianos desarrollados.^(*) Población B.

Modelo	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	64.027	4	16.007	1.186	0.322
Residual	1254.850	93	13.493		
Total	1318.878	97			

(*) $\text{Eta}=0.220$; $\text{Eta}^2=0.048$

Aunque la prueba de comparación múltiple de Scheffé no detecta diferencias en el EAP en ninguna de las parejas de métodos expuestos en la tabla V.173, la prueba LSD, menos conservadora, detecta diferencias entre el EAP del método PKS y NONMEM.

La figura V.59. muestra el error medio de predicción y el error absoluto medio de predicción para la estimación de las concentraciones plasmáticas mínimas *a priori*.

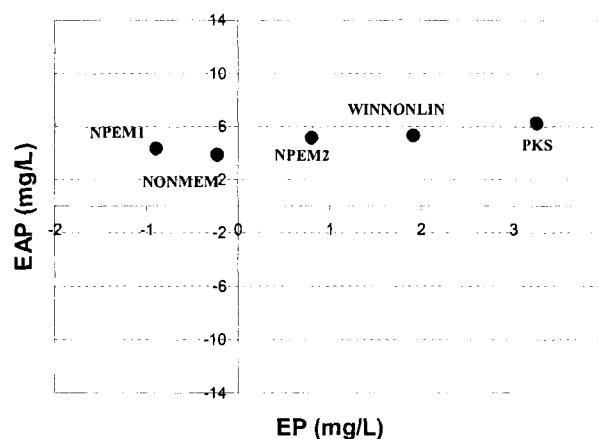


Figura V.59. Representación gráfica del EAP (ordenadas) y EP (abscisas) para la estimación de las concentraciones plasmáticas mínimas *a priori*. Población B.

V.6.3. Validación *a priori* de las concentraciones plasmáticas máximas

V.6.3.1. Error sistemático

a) Error medio de predicción (EP).

En la figura V.60. se muestran los diagramas de cajas de los valores del error medio de predicción de las C_{max} estimadas *a priori* para cada uno de los métodos evaluados.

La figura V.61. muestra la media e intervalo de confianza del 95% para el error absoluto medio de predicción de la C_{max} . Se observa como el método NPEM1 se encuentra francamente sesgado, además su intervalo de confianza no incluye al cero (tabla V.174).

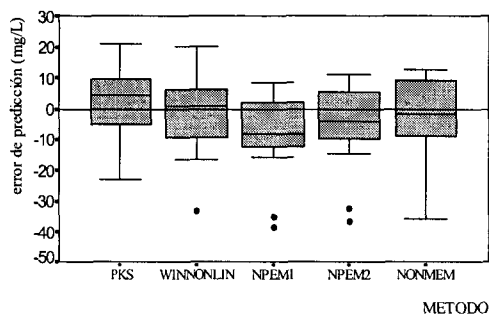


Figura V.60. Diagrama de cajas del error absoluto medio de predicción de la C_{max} a priori en función del método de estimación de los parámetros farmacocinéticos. Población B.

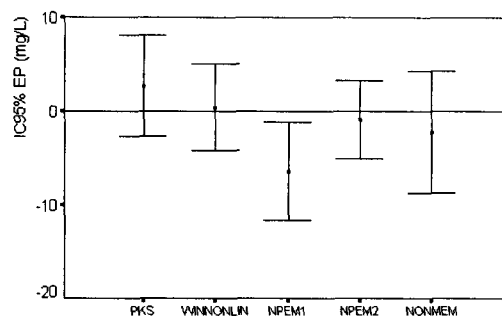


Figura V.61. Media e intervalo de confianza del 95% para el error medio de predicción de la C_{max} a priori. Población B.

En la tabla V.174 se muestran la media, mediana, desviación típica e intervalo de confianza de los valores del EP para cada uno de los métodos evaluados.

Tabla V.174. Media, error típico, e intervalo de confianza del 95% del error medio de predicción a priori de la C_{max} . Población B.

Método	n	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Mediana (mg/L)	IC _{95%} (mg/L)
PKS	20	2.752	11.514	4.245	-2.637 , 8.140
WINNONLIN	19	0.503	9.621	1.580	-4.125 , 5.139
NPEM1	18	-6.339	10.580	-8.260	-11.601 , -1.078
NPEM2	18	-0.844	8.427	0.505	-5.034 , 3.346
NONMEM	20	-2.155	13.984	-1.590	-8.640 , 4.390

La prueba de Kolmogorov-Smirnov muestra la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de que las distribuciones de los errores medios de predicción *a priori* siguen la ley normal (tabla V.175).

Tabla V.175. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y homogeneidad de varianzas para los errores medios de predicción a priori de la C_{max} . Población B.

Método	p	Distribución Normal	Estadístico Levene	p
PKS	>2.000	si	0.708	0.589
WINNONLIN	>2.000	si		
NPEM1	>2.000	si		
NPEM2	>2.000	si		
NONMEM	>2.000	si		

Dado que las varianzas son homogéneas y las variables presentan distribución normal, se ha aplicado el análisis de varianza para determinar la presencia de diferencias entre los métodos utilizados para la estimación de la C_{max} a priori (tabla V.176).

Tabla V.176. Análisis de varianza para los errores medios de predicción a priori de la C_{max} para cada uno de los métodos analizados.^(*) Población B

Modelo	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	862.94	4	215.73	1.763	0.143
Residual	11010.24	90	122.34		
Total	11873.18	94			

(*) Eta=0.269; Eta²=0.073

A pesar de no detectarse diferencias en el EP entre los cinco métodos, se han analizado las posibles diferencias entre parejas de métodos mediante las pruebas de comparación múltiple LSD y Scheffé. La prueba LSD, encuentra diferencias entre el método PKS y el método NPEM1, en tanto que Scheffé no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las parejas de métodos evaluadas.

b) Error relativo de predicción (ER)

La figura V.62 muestra el diagrama de cajas del error relativo de predicción *a priori* de la C_{max} . Asimismo, la figura V.63 muestra la media e intervalo de confianza del error relativo de predicción para los cinco métodos de estimación evaluados.

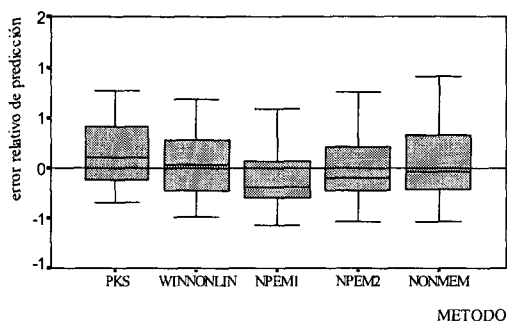


Figura V.62. Diagrama de cajas del error relativo de predicción de la C_{max} estimada a priori. Población B.

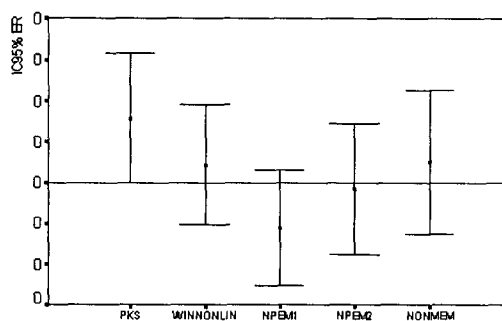


Figura V.63. Media e intervalo de confianza del 95% del error relativo de predicción para la estimación de la C_{max} a priori. Población B.

La tabla V.177. muestra los parámetros estadísticos descriptivos tras eliminar los valores que se comportan como atípicos.

Tabla V.177. Media, error típico, mediana e intervalo de confianza del 95% del error relativo de predicción a priori de la C_{max} . Población B.

Método	n	Media	DE	Mediana	IC _{95%}
PKS	20	0.157	0.340	0.113	-0.002 , 0.316
WINNONLIN	20	0.044	0.315	-0.036	-0.104 , 0.191
NPEM1	20	-0.111	0.304	-0.191	-0.253 , 0.032
NPEM2	20	-0.016	0.342	-0.093	-0.176 , 0.144
NONMEM	20	0.051	0.377	-0.038	-0.126 , 0.227

Las tablas V.178 muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad y homogeneidad de las varianzas del error relativo de predicción.

Tabla V.178 Prueba de Kolmogorov-Smirnov y prueba de homogeneidad de varianzas para los errores relativos de predicción a priori de la C_{max} . Población B.

Método	p	Distribución Normal	Estadístico de Levene	p
PKS	>2.000	si	0.395	0.812
WINNONLIN	>2.000	si		
NPEM1	>2.000	si		
NPEM2	>2.000	si		
NONMEM	>2.000	si		

En la tabla V.179. se muestra el análisis de varianza para el error relativo de predicción de la concentración plasmática máxima estimada *a priori* distinguiendo entre los métodos de estimación de los parámetros farmacocinéticos evaluados.

Tabla V.179. Análisis de varianza para los errores relativos de predicción a priori de la C_{max} de los modelos bayesianos desarrollados en cada uno de los métodos analizados. (*) Población B.

Modelo	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	0.7695	4	0.192	1.699	0.156
Residual	10.753	95	0.113		
Total	11.523	99			

(*) $\text{Eta}=0.258$; $\text{Eta}^2=0.067$

De nuevo la prueba de comparación múltiple LSD detecta diferencias entre el ER obtenido en la predicción *a priori* de la C_{max} por los métodos PKS y NPEM1.

V.6.3.2. Evaluación de la precisión

a) Error cuadrático medio de predicción (ECM)

La figura V.64 muestra el diagrama de cajas del error cuadrático medio de predicción para la estimación de la C_{max} *a priori*.

La figura V.65 muestra la media e intervalo de confianza del 95% del error cuadrático medio de predicción de la C_{max} estimada *a priori*.

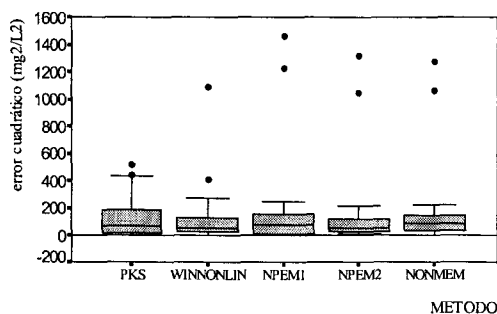


Figura V.64. Diagrama de cajas del error cuadrático de predicción de la C_{max} a priori. Población B.

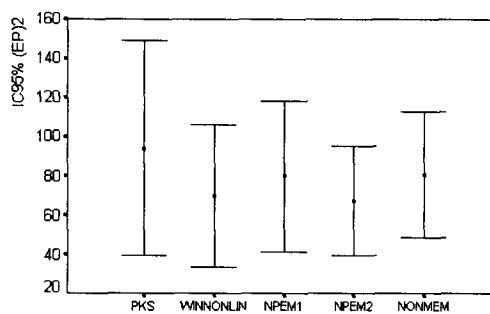


Figura V.65. Media e intervalo de confianza del 95% del error cuadrático de predicción de la C_{max} a priori. Población B.

La tabla V.180. muestra los parámetros estadísticos descriptivos tras eliminar los valores atípicos del error cuadrático medio de predicción.

Tabla V.180. Media, error típico, e intervalo de confianza del 95% del error cuadrático medio de predicción de la C_{max} a priori (ECM). Población B.

Método	n	Media (mg/L) ²	DE (mg/L) ²	Mediana (mg/L) ²	IC _{95%} (mg/L) ²
PKS	18	94.448	110.135	62.095	39.679 , 149.216
WINNONLIN	18	70.163	72.897	38.502	33.912 , 106.414
NPEM1	18	80.145	77.231	65.972	41.739 , 118.551
NPEM2	18	67.774	56.180	50.773	39.837 , 95.712
NONMEM	18	81.081	64.563	62.684	48.975 , 113, 187

La tabla V.181 presenta el estadístico de Kolmogorov-Smirnov para el error cuadrático medio de predicción de la C_{max} estimada *a priori*. Aunque las varianzas son homogéneas, las distribuciones no son normales, por lo que se ha aplicado además del ANOVA (tabla V.182), la prueba no normal de Kruskal-Wallis (tabla V.183).

Tabla V.181. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y homogeneidad de varianzas para el error cuadrático medio de predicción a priori de la C_{max} . Población B.

Método	P	Distribución normal	Estadístico de Levene	P
PKS	0.007	no	1.212	0.312
WINNONLIN	0.000	no		
NPEM1	0.000	no		
NPEM2	0.000	no		
NONMEM	0.000	no		

Tabla V.182. Análisis de varianza para los errores cuadráticos medios de predicción a priori de la C_{max} para los modelos bayesianos desarrollados en cada uno de los métodos analizados.^(*) Población B.

Modelo	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	8063.82	4	2015.95	0.328	0.858
Residual	522459.46	85	6146.58		
Total	530523.28	89			

^(*) $\eta^2=0.123$; $\eta^2=0.015$

Tabla V.183. Kruskal-Wallis del error cuadrático medio de predicción de la C_{max} a priori. Población B.

Modelo	Rango medio	H de Kruskal-Wallis	p
PKS	46.58	0.754	0.944
WINNONLIN	41.72		
NPEM1	45.50		
NPEM2	44.67		
NONMEM	49.03		

Ninguna de las pruebas de comparación múltiple detectan diferencias en el error cuadrático medio de predicción de los distintos métodos evaluados.

Por otra parte, la **raíz cuadrada del error cuadrático medio (RECM)**: determinada a partir de la media del ECM es 9.178, 8.376, 8.952, 8.23 y 9.004 mg/L para los métodos PKS, WINNONLIN, NPEM1, NPEM2 y NONMEM respectivamente. Los valores de la raíz cuadrada del error cuadrático medio difieren cuando se determinan a partir de la media geométrica (7.880, 6.204, 8.122, 7.125 y 7.917 mg/L respectivamente) puesto que la distribución del ECM no es normal (tabla V.181).

b) Error absoluto medio de predicción (EAP)

Las siguientes figuras muestran el diagrama de cajas del error absoluto de predicción de la C_{max} estimado *a priori* (los puntos representan los valores atípicos) así como la media e intervalo de confianza del 95% del error absoluto medio de predicción para cada uno de los cinco métodos evaluados (derecha).

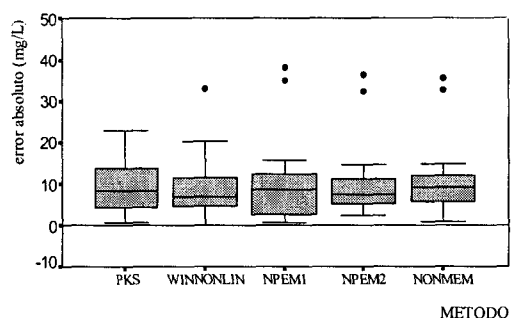


Figura V.66. Diagrama de cajas del error absoluto medio de predicción de la C_{max} a priori. Población B.

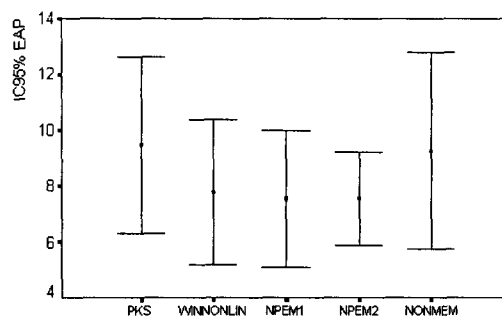


Figura V.67. Media e intervalo de confianza del valor absoluto del error absoluto medio de predicción de la C_{max} estimada a priori. Población B.

La tabla V.184 muestra la estadística descriptiva del error absoluto medio de predicción de la C_{max} estimada *a priori* mediante los cinco métodos.

Tabla V.184. Media, error típico, mediana e intervalo de confianza del 95% del error absoluto de predicción a priori de la C_{max} (EAP). Población B.

Método	n	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Mediana (mg/L)	IC _{95%} (mg/L)
PKS	20	9.496	6.754	8.415	6.334 , 12. 657
WINNONLIN	19	7.784	5.374	6.220	5.193 , 10.374
NPEM1	18	7.564	4.928	8.115	5.113 , 10.014
NPEM2	18	7.555	3.365	7.125	5.882 , 9.228
NONMEM	18	9.276	7.082	7.910	5.754 , 12.797

La tabla V.185 contrasta la normalidad (prueba de Kruskal-Wallis) y homogeneidad de las varianzas (estadístico de Levene) del error absoluto medio de predicción.

Tabla V.185. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y homogeneidad de varianzas para los errores absolutos medios de predicción a priori de la C_{max} . Población B.

Método	P	Distribución Normal	Estadístico de Levene	p
PKS	>0.200	si	1.306	0.274
WINNONLIN	0.092	si		
NPEM1	0.012	no		
NPEM2	0.001	no		
NONMEM	0.002	no		

En la tabla V.186 se aplica la prueba ANOVA para detectar diferencias en la predicción del error absoluto de predicción de la C_{max} estimada a priori. Ninguna de las pruebas de comparación múltiple detecta diferencias en el error cuadrático medio de predicción de las parejas de los distintos métodos evaluados.

También se ha aplicado la prueba de Kruskal-Wallis dado que algunas de las variables presentan distribución no normal (tabla V.187).

Tabla V.186. Análisis de varianza para los errores absolutos medios de predicción a priori de la C_{max} de los modelos bayesianos desarrollados en cada uno de los métodos analizados.^(*) Población B.

Modelo	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	70.255	4	17.56	0.543	0.704
Residual	2844.58	88	32.32		
Total	2914.84	92			

(*) $\text{Eta}=0.155$; $\text{Eta}^2=0.024$

Tabla V.187. Prueba de Kruskal-Wallis para el error absoluto medio de predicción a priori de la C_{max} para los modelos bayesianos desarrollados.^(*) Población B.

Modelo	Rango medio	H de Kruskal-Wallis	p
PKS	50.92	1.108	0.893
WINNONLIN	44.05		
NPEM1	45.22		
NPEM2	44.50		
NONMEM	50.03		

A modo de resumen, en la figura V.68 se representan gráficamente el EP y el EAP para la C_{max} estimada a priori.

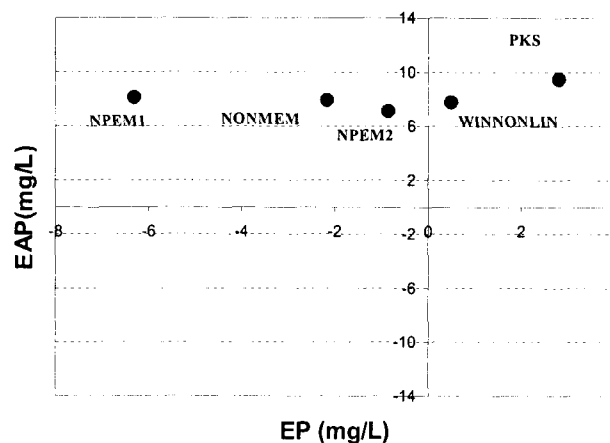


Figura V.68. Representación gráfica del EAP (ordenadas) y EP (abscisas) para la estimación de las concentraciones plasmáticas máximas a priori. Población B.

V.6.4. Comparación en la predicción de la concentración plasmática mínima *a priori* vs concentración plasmática máxima *a priori*

La normalización por la concentración plasmática experimental del error medio de predicción (ER) permite comparar la magnitud del sesgo cometido en la predicción del C_{\min} con la del C_{\max} estimado *a priori* (tablas V.163 y V.177 respectivamente). Dicha predicción es netamente inferior en todos los métodos en la predicción del C_{\max} , es decir, todos los métodos predicen con mayor exactitud la C_{\max} , que la C_{\min} . Esta situación se refleja en la figura V.69.

En la tabla V.188 se compara la predicción de la C_{\max} y C_{\min} para cada método, detectándose diferencias estadísticamente significativas en la predicción en los métodos PKS, WINNONLIN y NPEM2.

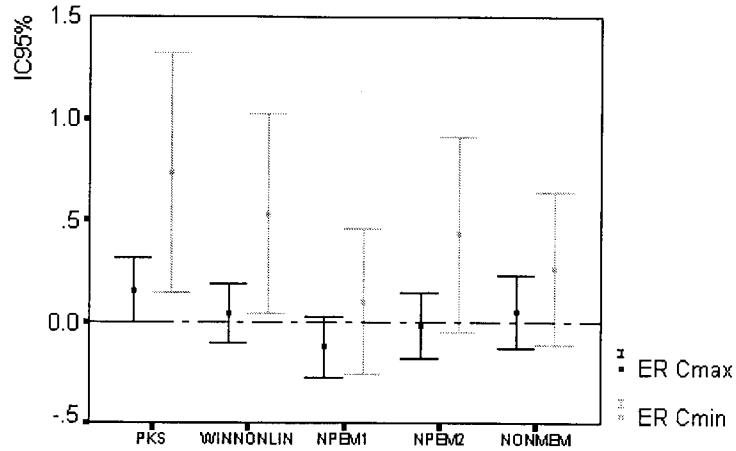


Figura V.69. Media e intervalo de confianza del 95% del error relativo de predicción del C_{max} y C_{min} estimados a priori. Población B.

Tabla V.188. Comparación del error relativo de predicción de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidas a priori. Población B.

	PKS	WINNOLIN	NPEM1	NPEM2	NONMEM
Cmax -Media	0.157	0.438	-0.123	-0.02	0.05
(DE)	(0.34)	(0.32)	(0.31)	(0.34)	(0.38)
Cmin- Media	0.73	0.53	0.10	0.43	0.26
(DE)	(1.26)	(1.04)	(0.75)	(1.03)	(0.80)
p	0.02	0.01	0.11	0.03	0.12

V.6.5. Validación *a posteriori* de las concentraciones plasmáticas máximas.

La tabla V.189 muestra la estimación *a posteriori* de las concentraciones plasmáticas máximas mediante cada uno de los cinco métodos evaluados.

Tabla V.189. Estimación a posteriori de las concentraciones plasmáticas máximas. Población B.

Paciente	C_{max} (mg/L)	C_{max} estimada (mg/L)				
	Experimental	PKS	WiNonlin	NPEM1	NPEM2	NONMEM
1	14.170	20.65	7.88	17.44	17.12	21.56
2	47.170	47.64	46.04	34.4	37.32	40.59
3	32.750	37.96	12.41	30.96	31.75	39.06
4	67.900	53.19	73.50	46.04	46.00	36.98
5	43.020	32.83	31.65	31.47	32.76	39.14
6	40.750	36.68	34.63	27.4	28.92	30.42
7	31.730	34.13	35.92	31.97	33.61	40.21
8	29.460	25.02	33.75	22.29	21.54	18.04
9	18.380	24.06	22.66	21.67	22.88	24.32
10	21.530	25.01	23.43	26.2	27.32	30.71
11	38.950	46.51	44.74	31.38	32.27	37.94
12	40.230	38.94	36.40	29.40	30.59	34.13
13	36.750	42.35	53.81	39.59	43.36	41.55
14	23.750	18.19	12.41	23.61	23.23	27.70
15	26.900	22.09	28.80	27.68	28.70	29.10
16	66.200	52.98	51.46	33.24	35.78	35.26
17	41.510	42.26	42.2	39.91	21.72	45.95
18	43.280	37.59	40.52	34.39	35.59	38.04
19	31.380	32.28	29.54	35.94	38.31	40.34
20	41.910	42.81	45.41	42.09	43.52	39.58

V.6.5.1. Error sistemático

a) Error medio de predicción (EP).

En la figura V.70 se muestra los diagramas de cajas del error medio de predicción de las C_{max} estimadas a posteriori para cada uno de los métodos evaluados.

La figura V.71 muestra la media e intervalo de confianza del 95% del error absoluto medio de predicción para cada uno de los métodos evaluados.

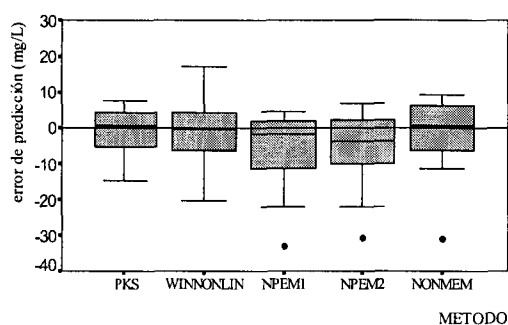


Figura V.70. Diagrama de cajas del error medio de predicción de la C_{max} a posteriori para los métodos evaluados. Población B.

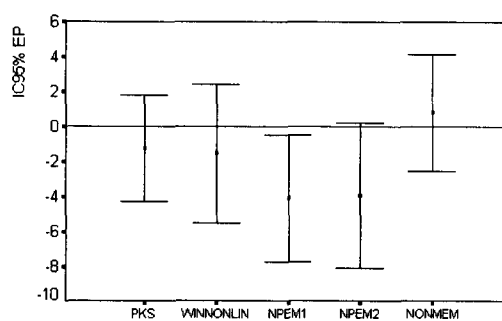


Figura V.71. Media e intervalo de confianza del 95% del error medio de predicción de la C_{max} a posteriori para cada uno de los métodos evaluados. Población B.

En la siguiente tabla se muestran la media, desviación típica e intervalo de confianza de los valores del EP de la C_{max} estimada a posteriori para cada uno de los métodos evaluados (tabla V.190).

Tabla V.190. Media, error típico, e intervalo de confianza del 95% del error medio de predicción a priori (EP) de la C_{max} estimada a posteriori. Población B.

Método	n	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Mediana (mg/L)	IC _{95%} (mg/L)
PKS	20	-1.227	6.486	0.610	-4.263 , 1.808
WINNONLIN	20	-1.528	8.511	-0.220	-5.511 , 2.455
NPEM1	19	-4.089	7.523	-1.600	-7.715 , -0.463
NPEM2	19	-3.948	8.633	-1.000	-8.101, 0.213
NONMEM	18	0.820	6.790	3.075	-2.547 , 4.197

La prueba de Kolmogorov-Smirnov muestra la probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de que las distribuciones de los errores de predicción *a posteriori* siguen la ley normal (tabla V.191).

Tabla V.191. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y homogeneidad de varianzas para los errores medios de predicción a posteriori de la C_{max} . Población B.

Método	p	Normalidad	Estadístico de Levene	p
PKS	>2.000	si	0.710	0.587
WINNONLIN	>2.000	si		
NPEM1	>2.000	si		
NPEM2	>2.000	si		
NONMEM	>2.000	si		

La tabla V.192 muestra el ANOVA para los errores absolutos medios de predicción *a posteriori* de la C_{max} .

Tabla V.192. Análisis de varianza para los errores medios de predicción a posteriori de la C_{max} para los modelos bayesianos.(*) Población B.

Modelo	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	p
Regresión	314.524	4	78.631	1.345	0.259
Residual	5319.744	91	58.459		
Total	5634.268	95			

(*) $\text{Eta}=0.236$; $\text{Eta}^2=0.056$

Las pruebas de comparación múltiple utilizadas, LSD y Scheffé, no detectan diferencias estadísticamente significativas en el error medio de predicción de la C_{max} estimada *a posteriori* entre los distintos métodos evaluados.

b) Error relativo de predicción (ER)

La figura V.72 muestra los diagramas de cajas de los errores relativos de predicción de la C_{max} estimada *a posteriori*.

La figura V.73 representa la media e intervalo de confianza del 95% del error relativo de predicción de la C_{max} estimada *a posteriori*.

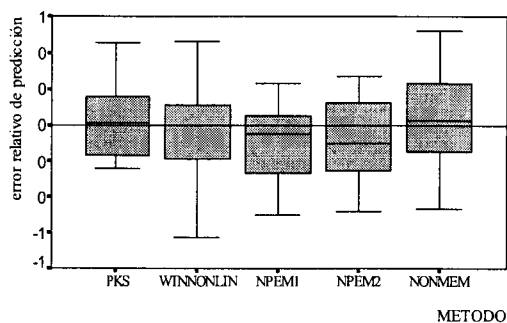


Figura V.72. Diagrama de cajas del error relativo de predicción de la C_{max} estimada a posteriori. Población B.

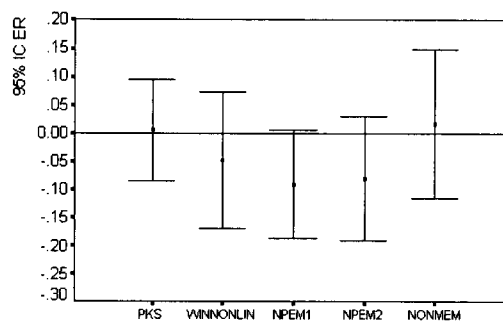


Figura V.73. Media e intervalo de confianza del 95% para error relativo de predicción de la C_{max} estimada a posteriori. Población B

La tabla V.193. muestra los parámetros estadísticos descriptivos del error relativo de la C_{max} estimada a posteriori para cada uno de los métodos evaluados.

Tabla V.193. Media, error típico, e intervalo de confianza del 95% del error relativo de predicción a posteriori (ER) de la C_{max} . Población B.

Método	n	Media	DE	Mediana	IC _{95%}
PKS	20	0.005	0.193	0.0140	-0.085 , 0.095
WINNONLIN	20	-0.048	0.260	-0.0035	-0.169 , 0.074
NPEM1	20	-0.090	0.207	-0.0470	-0.187 , 0.007
NPEM2	20	-0.081	0.236	-0.1015	-0.191 , 0.029
NONMEM	20	0.018	0.282	0.0280	-0.114 , 0.150

En la tabla V.194 se contrasta la normalidad y homogeneidad de varianzas de la variable error relativo de predicción.

Tabla V.194. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para los errores relativos de predicción a posteriori de la C_{max} . Población B.

Método	P	Distribución Normal	Estadístico de Levene	p
PKS	>2.000	si	1.063	0.379
WINNONLIN	>2.000	si		
NPEM1	>2.000	si		
NPEM2	>2.000	si		
NONMEM	>2.000	si		

La tabla V.195 contrasta la hipótesis nula de que no existen diferencias entre los cinco métodos evaluados en cuanto al error relativo de predicción.

Tabla V.195. Análisis de varianza para los errores relativos de predicción a posteriori de la C_{max} para los modelos bayesianos desarrollados en los métodos analizados. (*) Población B.

Modelo	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	P
Regresión	0.1936	4	0.0484	0.856	0.494
Residual	5.372	95	0.056		
Total	5.566	99			

(*) $\eta^2=0.186$; $\eta^2=0.035$.

Al igual que sucedía con el error medio de predicción, las pruebas de comparación múltiple utilizadas, LSD y Scheffé, no detectan diferencias estadísticamente significativas entre las parejas del error relativo de predicción de la C_{max} estimada *a posteriori* de los distintos métodos evaluados.

V.6.5.2. Evaluación de la precisión

a) Error cuadrático medio de predicción (ECM)

En la figura V.74 se muestra los diagramas de cajas de los valores del error cuadrático medio de predicción de la C_{max} estimada a posteriori para cada uno de los métodos evaluados. La figura V.45. muestra la media e intervalo de confianza del 95% para el error cuadrático medio de predicción.

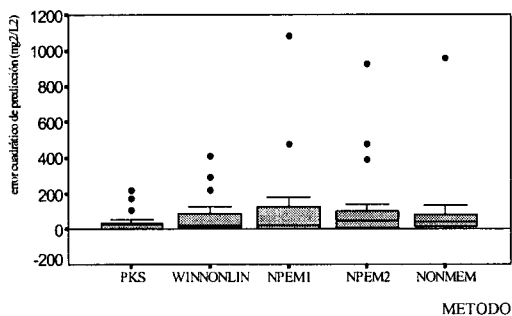


Figura V.74. Diagrama de cajas del error cuadrático medio de predicción de la C_{max} estimada a posteriori. Población B

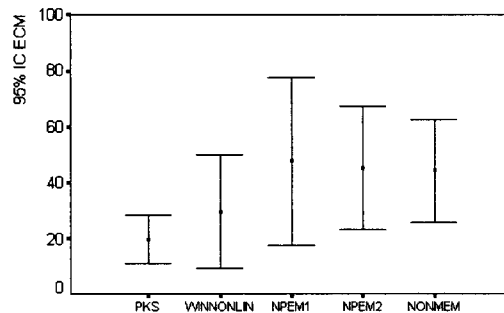


Figura V.75. Media e intervalo de confianza del 95% del error cuadrático medio de predicción a posteriori de la C_{max} . Población B

La tabla V.196. muestra los parámetros estadísticos descriptivos del error cuadrático medio de predicción tras eliminar los valores atípicos.

Tabla V.196. Media, error típico, e intervalo de confianza del 95% del error cuadrático de predicción a posteriori de la C_{max} (ECM). Población B.

Método	N	Media (mg/L) ²	DE (mg/L) ²	Mediana (mg/L) ²	IC _{95%} (mg/L) ²
PKS	17	19.680	16.944	19.714	10.968 , 28.391
WINNONLIN	17	29.468	39.535	17.556	9.141 , 49.795
NPEM1	18	47.689	60.569	15.809	17.568 , 77.809
NPEM2	17	45.087	42.893	43.692	23.034 , 67.141
NONMEM	18	44.220	326.930	36.2147	25.856 , 62.585

Las tablas V.197 muestra la prueba de Kolmogorov-Smirnov para contrastar la normalidad de las variables que se comparan.

Tabla V.197. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y homogeneidad de varianzas para los errores cuadráticos medios de la C_{max} estimada a posteriori. Población B.

Método	p	Distribución normal	Estadístico de Levene	p
PKS	0.000	no	4.771	0.002
WINNONLIN	0.000	no		
NPEM1	0.000	no		
NPEM2	0.000	no		
NONMEM	0.000	no		

Dado que las varianzas no son homogéneas y las distribuciones no son normales se ha aplicado la prueba de Kruskal-Wallis para métodos no paramétricos.

Tabla V.198. Kruskal- Wallis del error cuadrático medio de predicción a posteriori de la C_{max} de los modelos bayesianos desarrollados en cada uno de los métodos analizados. Población B.

Modelo	Rango medio	H de Kruskal-Wallis	p
PKS	35.47	5.473	0.242
WINNONLIN	39.47		
NPEM1	42.44		
NPEM2	49.62		
NONMEM	52.58		

Tampoco en la evaluación de la precisión mediante el ECM, se detectan diferencias entre parejas de valores obtenidos mediante las pruebas de comparación múltiples LSD y Scheffé.

La raíz cuadrada del error cuadrático medio se ha determinado a partir de la media geométrica del ECM, por presentar distribución no normal. Los valores que se obtienen para los métodos PKS, WINNONLIN, NPEM1 NPEM2 y NONMEM son 4.44, 4.18, 3.97, 6.61 y 6.18 mg^2/L^2 respectivamente.

b) Error absoluto de predicción (EAP)

En la figura V.476 se muestra los diagramas de cajas de los valores del error de predicción para cada uno de los métodos evaluados (los puntos representan los valores atípicos). La figura V.77. muestra la media e intervalo de confianza del 95% para el error medio de predicción.

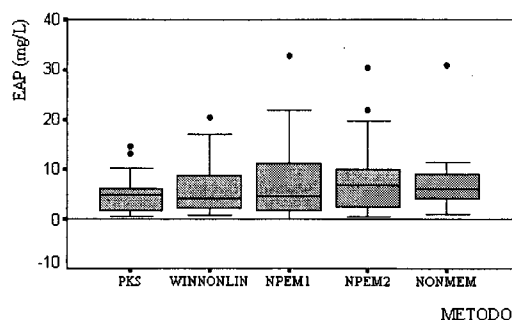


Figura V.76. Diagrama de cajas del valor absoluto del error absoluto de predicción (EAP) de la C_{max} estimada a posteriori. Población B

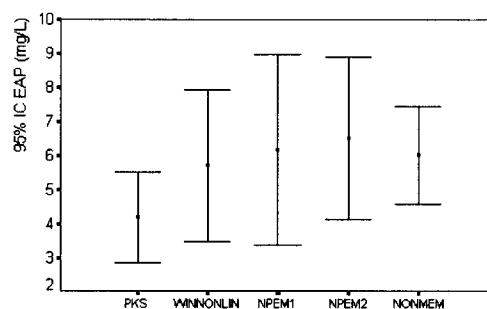


Figura V.77. Media e intervalo de confianza del 95% del valor absoluto del error absoluto de predicción de la C_{max} estimada a posteriori. Población B.

La tabla V.199 presenta la estadística descriptiva del error absoluto medio de predicción de la C_{max} estimada a posteriori.

Tabla V.199. Media, desviación típica, mediana e intervalo de confianza del 95% del error absoluto medio de predicción a posteriori de la C_{max} . Población B.

Método	n	Media (mg/L)	DE (mg/L)	Mediana (mg/L)	IC _{95%} (mg/L)
PKS	18	4.193	2.678	4.625	2.862 , 5.525
WINNONLIN	19	5.717	4.645	4.280	3.478 , 7.956
NPEM1	19	6.176	5.828	4.560	3.367 , 8.956
NPEM2	18	6.514	4.817	6.645	4.119 , 8.909
NONMEM	18	6.030	2.885	6.020	4.596 , 7.465

Tabla V.200. Prueba de Kolmogorov-Smirnov y homogeneidad de varianzas para los errores absolutos medios de predicción a posteriori de la C_{max} . Población B.

Método	p	Distribución Normal	Estadístico de Levene	P
PKS	0.039	no	4.771	0.002
WINNONLIN	0.001	no		
NPEM1	0.071	no		
NPEM2	0.023	no		
NONMEM	0.001	no		

Tabla V.201. Prueba de Kruskal-Wallis para el error absoluto de predicción a posteriori de la C_{max} para los modelos bayesianos desarrollados.(*) Población B

Modelo	Rango medio	H de Kruskal-Wallis	p
PKS	37.83	3.751	0.441
WINNONLIN	44.84		
NPEM1	45.26		
NPEM2	52.03		
NONMEM	52.69		

La ausencia de diferencias en la precisión de la estimación de la C_{max} a posteriori se confirma con la aplicación de pruebas de comparación múltiples entre los pares de valores del EAP, ya que no se encuentra ninguna diferencia estadísticamente significativa en las mismas.

La figura V.78. muestra el error medio de predicción y el error absoluto medio de predicción para la estimación de las concentraciones plasmáticas máximas *a posteriori*.

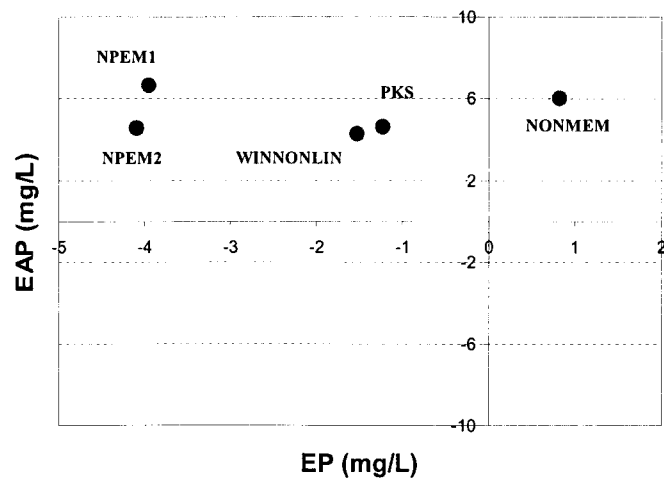


Figura V.78. Representación gráfica del EAP (ordenadas) y EP (abscisas) para la estimación de las concentraciones plasmáticas máximas estimadas a posteriori

V.6.6. Comparación en la predicción de la concentración plasmática máxima *a priori* vs *a posteriori*

En las figuras V.79 y V.80 se representan gráficamente la media e intervalo de confianza del error absoluto medio de predicción (EP) y el error relativo (ER). Para el error cuadrático medio de predicción (ECM) y del error absoluto medio de predicción (EAP) se representa la mediana y la amplitud (distancia entre el percentil 25% y 75%) ya que, de forma global estos errores presentan distribuciones que no se ajustan a la normalidad y/o sus varianzas no son homogéneas (figura V.81 y V.82, respectivamente).

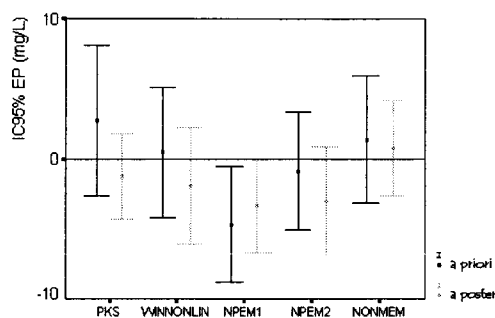


Figura V.79. Media e intervalo de confianza del error medio de predicción de la C_{max} a priori vs a posteriori

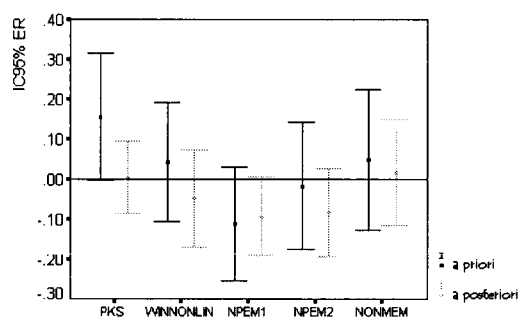


Figura V.80. Media e intervalo de confianza del error relativo para la predicción de la C_{max} a priori vs a posteriori.

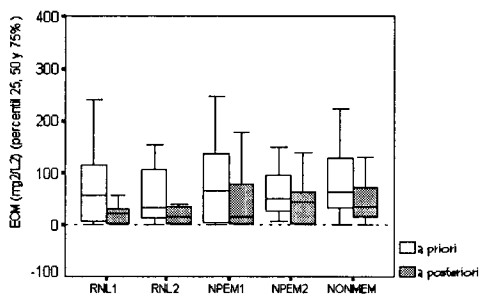


Figura V.81. Mediana y amplitud del error cuadrático medio para la predicción de la C_{max} a priori vs a posteriori

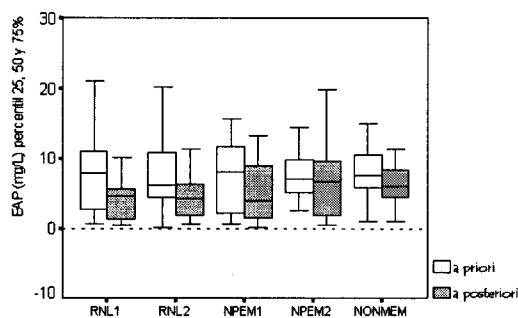


Figura V.82. Mediana y amplitud del error absoluto de predicción de la C_{max} a priori vs a posteriori

En las tablas V.202 y V.203 se compara la predicción realizada en términos de EP y ER respectivamente *a priori* vs *a posteriori* para cada uno de los dos métodos utilizando técnicas de comparación paramétricas ya que el EP presenta mayoritariamente distribución normal.

Tabla V.202. Comparación del error medio de predicción de la C_{max} *a priori* vs *a posteriori* para cada uno de los cinco métodos evaluados. Población B.

	PKS	WINNONLIN	NPEM1	NPME2	NONMEM
C_{max}					
a posteriori	-1.34	-0.67	-3.33	-2.95	0.82
Media (DE)	(6.64)	(7.41)	(6.45)	(7.67)	(6.79)
a priori	3.47	0.50	-4.65	0.84	1.41
Media (DE)	(11.34)	(9.62)	(8.02)	(8.43)	(2.16)
p	0.02	0.68	0.33	0.17	0.633

Tabla V.203. Comparación del error relativo de la C_{max} *a priori* vs *a posteriori* para cada uno de los cinco métodos evaluados. Población B.

	PKS	WINNONLIN	NPEM1	NPME2	NONMEM
C_{max}					
a posteriori	0.005	-0.05	-0.91	-0.08	0.17
Media (DE)	(0.19)	(0.26)	(0.21)	(0.24)	(0.28)
a priori	0.18	0.04	-0.11	-0.16	0.05
Media (DE)	(0.33)	(0.31)	(0.030)	(0.34)	(0.38)
p	0.01	0.25	0.62	0.18	0.36

Para contrastar los valores del ECM y EAP *a priori* frente a los obtenidos *a posteriori*, dado que las distribuciones no se ajustan a la ley normal (tablas V.181, V.185, V.197 y V.200), se ha analizado la presencia de diferencias mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon (tablas V.204 y V.205).

Tabla V.204. Comparación del error absoluto medio de predicción medio de la C_{max} a priori vs a posteriori para cada uno de los cinco métodos evaluados. Población B.

	PKS	WINNONLIN	NPEM1	NPME2	NONMEM
C_{max}					
a priori	8.45	6.22	8.11	7.125	7.91
Mediana (amplitud)	(6.32)	(5.18)	(4.90)	(3.34)	(7.04)
a posteriori	4.62	4.28	4.56	6.64	6.02
Mediana (amplitud)	(2.66)	(4.48)	(5.59)	(4.79)	(2.87)
Z Wilcoxon	-2.07	-1.09	-1.72	-0.72	-1.63
p	0.04	0.28	0.08	0.417	0.10

Tabla V.205. Comparación del error cuadrático medio de predicción medio de la C_{max} a priori vs a posteriori para cada uno de los cinco métodos evaluados. Población B.

	PKS	WINNONLIN	NPEM1	NPME2	NONMEM
C_{max}					
a priori	62.09	38.50	65.97	50.77	62.68
Mediana (amplitud)	(109.52)	(72.50)	(76.81)	(55.87)	(64.21)
a posteriori	19.71	17.55	15.81	43.69	36.21
Mediana (amplitud)	(17.42)	(40.65)	(60.15)	(44.11)	(36.73)
Z Wilcoxon	-2.22	-1.50	-1.59	-0.97	-2.11
p	0.03	0.13	0.11	0.33	0.03

VI. DISCUSIÓN

La aparición de cepas de *S aureus* resistentes a metilina en los últimos años ha provocado, un notable incremento de la utilización de vancomicina, desplazando a cloxacilina y otros betalactámicos resistentes a metilina del arsenal terapéutico. Tanto es así, que en infecciones nosocomiales, vancomicina ocupa desde 1991 la tercera posición en porcentaje de utilización total de antibióticos intrahospitalarios, con un aumento interanual sostenido (EPINE 2001).

La disposición en el organismo humano de vancomicina ha sido estudiada por diversos autores, distinguiendo según el funcionalismo renal del paciente (Moellering 1981, Rotschaffer 1982, Matzke 1984, Golper 1988, Tan 1990), las técnicas de depuración extrarrenal (Schaedeli 1998), el grado de funcionalidad hepática (Brown 1983, Marti 1996) y la situación de pacientes onco-hematológicos (Aldaz 1995, Fernández de Gatta 1996). Asimismo, se han evaluado los

parámetros farmacocinéticos de vancomicina en base a las características antropométricas de los pacientes (pacientes obesos) (Blouin 1982, Vance-Brian 1993) y las modificaciones que experimentan los mismos con la edad (Culter 1984). También se dispone de información sobre los cambios que experimentan los parámetros farmacocinéticos básicos a medida que se prolonga la duración del tratamiento con vancomicina (Pou 1993). Sin embargo, los trabajos que evalúan la disposición de vancomicina considerando a los pacientes críticos como población son limitados, a pesar de que manifiestan una serie de alteraciones patológicas comunes susceptibles de inducir cambios farmacocinéticos (Sánchez-Alcaraz 1988, Fernández de Gatta 1994, Farina 1987).

Con estos antecedentes, el estudio se ha centrado en los pacientes críticos por dos motivos. Por una parte, disponer de una población de pacientes lo más homogénea posible en cuanto a sus características clínicas, y en segundo lugar, determinar el comportamiento cinético de vancomicina en un grupo poblacional sobre el que existe escasa información.

Los cincuenta pacientes que conforman la población de estudio han sido subdivididos en dos poblaciones (A y B) que coinciden en el tiempo con la implantación de nuevos criterios para la monitorización en UCI de vancomicina. La población A, es anterior a la aplicación de estos criterios, y la población B, simultánea y posteriormente a su aplicación. Con los pacientes de la población A se estiman los parámetros farmacocinéticos descritos en el apartado V.4., que se validan posteriormente con los valores de concentración plasmática de la población B, por lo que es condición básica que ambas poblaciones procedan de un mismo tipo de pacientes. Esta circunstancia tiene particular importancia ya que, la homogeneidad entre ambas poblaciones, es un requisito previo para la validación al permitir descartar diferencias debidas a otros factores distintos al comportamiento farmacocinético, en este caso, de vancomicina. Por ello, como paso previo a la validación de los modelos farmacostatísticos desarrollados se ha descartado la presencia de diferencias a nivel antropométrico y demográfico entre los individuos de ambas poblaciones.

Las dos poblaciones A y B pueden considerarse homogéneas en cuanto a las características demográficas y antropométricas. En efecto, no existen diferencias estadísticamente significativas para la edad, peso corporal total y peso corporal magro. Así, ambas están constituidas por pacientes con una media de edad similar 67,0 (20,5) vs 60,2 (14,3) años en el grupo de estimación (población A) y en el grupo de validación (población B) respectivamente y semejante, a su vez, a la media de edad de los enfermos de UCI que proporciona el EPINE para los pacientes críticos (60 años). En la población A se aprecia una distribución no normal para la edad (tabla V.2.), mientras que para la población B, la distribución de todas las variables descritas en la

tabla V.3. es normal (tabla V.4.), por lo que en la comparación entre ambas variables se utilizan pruebas de comparación no paramétricas, que no muestran diferencias estadísticamente significativas (tabla V.5.). Tampoco se aprecian diferencias en cuanto al peso corporal magro o el peso corporal total, entre ambas poblaciones; 60,4 (7.1) y 60.8 (8.7) kg para la población de estimación y la de validación respectivamente en el caso del peso corporal magro y 70.0 (12.5) y 71.2 (12.3) kg para el peso corporal total.

En cuanto a la distribución de la población por sexos, el porcentaje total de mujeres es netamente inferior al de hombres (36% en el total de los 50 pacientes evaluados, 37% en la población A y 15% en la población B, no se apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones encontradas en ambos grupos) ($\chi^2 = 2.794$, $p > 0.05$). Estos datos concuerdan con la información disponible a nivel nacional, en la que los varones suponen más de dos tercios de los ingresos en las Unidad de Cuidados Intensivos (EPINE 2001).

Por lo que respecta al aclaramiento de creatinina de los pacientes al inicio del tratamiento con vancomicina, es semejante para ambos grupos de pacientes (Cl_{cr} 68.45 (32.17) mL/min vs 69,86 (24.89) mL/min) ($t=0.0276$, $p > 0.05$) (tabla V.9). Este es un requisito importante ya que se pretende contrastar la aplicabilidad de los datos estimados en la población A, a una población de características similares para un fármaco en el que la eliminación renal juega un papel primordial (Zellner 1998).

En cuanto a las causas de su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, en la población A, cinco pacientes (17%) presentaron a su ingreso un proceso infeccioso susceptible de tratamiento antibiótico (peritonitis, sepsis o neumonía), (tabla V.10) mientras que los 25 pacientes restantes adquirieron la infección durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. De la misma manera, en la población B, el proceso infeccioso susceptible de tratamiento se adquiere mayoritariamente durante el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos ($n=17$ pacientes, 85%) (tabla V.13).

Los procesos infecciosos que motivan la utilización de antibióticos en la población A, fueron neumonías nosocomiales 11 (37%) y procesos sépticos de distinto origen: urológico ($n=2$), respiratorio ($n=3$) pero mayoritariamente intraabdominales, $n=8$ (27%). En la población B, la neumonía nosocomial también es la patología más prevalente: 8 pacientes (40%), seguida de la sepsis por catéter: 4 pacientes y sepsis intraabdominal: 4 pacientes. De hecho, en los pacientes ingresados en las Unidad de Cuidados Intensivos las infecciones de origen respiratorio se mantienen de manera invariable como las infecciones nosocomiales más prevalentes a lo largo del período 1990-1999.

El número de diagnósticos refleja la complejidad y gravedad de la enfermedad en los pacientes críticos. Así, los pacientes de la población A, presentaron una media de 3.1 (2.3) IC95% [2.3-3.9] diagnósticos, además del diagnóstico que motiva el ingreso en UCI, con un máximo de 10 y un mínimo de 0 (tabla V.11.). En la población B, los pacientes presentan una media de 2.3 (1.2) patologías concurrentes con un máximo de 5 y un mínimo de 0; IC95% [1.8-2.92] (tabla V.14). Si bien la población B parece presentar menor número de patologías concurrentes, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas (*t* de Student, 1.183; *p*>0.05).

El estudio EPINE evidencia la tendencia a utilizar los antibióticos de forma empírica en ausencia de cultivos y antibiogramas previos que confirmen la idoneidad del tratamiento (aproximadamente en un 55% de las infecciones nosocomiales). La población de pacientes estudiados coincide con esta tendencia, ya que mayoritariamente el tratamiento se inició de forma empírica en ambos grupos, si bien en estos casos, se confirmó en un porcentaje similar, mediante cultivo, la pertinencia de la administración de vancomicina. Así, en 19 pacientes del grupo A (63%) se inició la terapia de forma empírica, con posterior documentación en 15 casos (79%) (tabla V.16). En la población B se inició el tratamiento con vancomicina de forma empírica en 14 casos (70%), con posterior documentación en 9 casos (64%) (tabla V.17).

Vancomicina es un antibiótico de espectro reducido con actividad frente a microorganismos Gram positivos. En la población A, los microorganismos aislados mayoritariamente son *S. epidermidis* (27%) y *S. aureus* (24%) seguido de *S. haemolyticus* (13%). En la población B, los dos grupos principales aislados fueron también *S. epidermidis* (31%) y *S. aureus* (35%). Esta información coincide con los resultados de los últimos años, en los que pese a mantenerse *Pseudomonas* como el microorganismo más frecuente en infecciones nosocomiales de pacientes críticos, va adquiriendo mayor importancia cuantitativa los *Staphylococcus meticilin-resistentes* así como los *Staphylococcus coagulasa negativos*, una flora tradicionalmente considerada poco patógena (EPINE 2001).

Referente al patrón de sensibilidad/resistencia de los microorganismos aislados en este estudio, la mayoría de los microorganismos se mantienen sensibles a vancomicina. De hecho, la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los microorganismos se sitúa por debajo de 5 µg/mL en la mayoría de los casos (tablas V.16 y V.17.). Además, este hecho avala la idoneidad de utilizar este valor como límite inferior de referencia para el ajuste individualizado de los tratamientos: no obstante, la disponibilidad de la CMI individual de cada microorganismo resultaría particularmente útil para individualizar la pauta posológica.

La dosis total acumulada media por paciente en la población A fue de 20.060 (11.600) mg siendo y de 18.997 (14.396) mg en la población B (tabla V.18 y V.19). Dado que los pacientes pueden diferir en cuanto a la duración del tratamiento con vancomicina y peso corporal, la dosis total administrada se ha normalizado por ambas variables. La dosis total administrada por paciente y día fue de 17,28 (8.35) en la población A frente a 20.35 (7.7) mg/kg/día en la población B, no apreciándose diferencias significativas entre las dosis medias por paciente/kg/día entre ambos grupos ($p > 0.05$).

Un parámetro frecuente en los estudios de utilización de medicamentos es la Dosis Diaria Definida (DDD), dosis promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal del medicamento considerado. Su conocimiento facilita la interpretación de los resultados de los estudios de utilización de medicamentos (WHO, 1993). La figura V.7 muestra la distribución de la variable DDD en las poblaciones A y B. La tabla V.21 confirma la distribución normal de ambas, dado que las varianzas son homogéneas, se aplica la prueba t de Student que no muestra diferencias significativas en cuanto a la DDD administrada a ambas poblaciones (tabla V.22).

Otras características relativas a la administración de vancomicina como la duración de la perfusión, no presenta diferencias entre ambos grupos. Así, aunque, los tiempos de perfusión oscilan entre 20 min y 120 min, la administración se efectúa mayoritariamente en ambos grupos alrededor de los 60min. En la población A, la administración se lleva a cabo en un tiempo no inferior a 60 min (tiempo mínimo recomendado en su momento para evitar el síndrome del hombre rojo) en un 76% de los pacientes, frente al 86% de los pacientes de la población B (figuras V.8. y V.9).

En relación con los intervalos posológicos, señalar que el amplio número de intervalos posológicos empleados (199 para una población de 50 pacientes) responde a los ajustes sucesivos en la pauta como consecuencia de la individualización posológica. La mayor frecuencia en los intervalos posológicos corresponde a la administración cada 12 horas, seguida de la administración de vancomicina en dosis única diaria (figura V.10 y figura V.11), intervalo que parece, *a priori*, desaconsejable por presentar vancomicina muerte bacteriana tiempo-dependiente, y por lo tanto ser crítico para la resolución del proceso infeccioso, el tiempo que la concentración plasmática permanece por debajo de la CMI (Rostschafter 1992).

La selección del intervalo posológico para la perfusión IV de vancomicina está condicionada por el aclaramiento de creatinina. Así, en la población A, se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento de creatinina según el intervalo posológico (tabla V.25). Así, se aprecian diferencias entre el aclaramiento de creatinina de los pacientes que reciben la

pauta cada 6 horas frente a la pauta cada 12 h o 24h. Una reducción del aclaramiento de creatinina en un 25%, supone que, el intervalo posológico c/6h se espacia a c/12h, en tanto que una reducción del 35% en el aclaramiento de creatinina implica que el intervalo posológico se espacia c/24h. Por otra parte, en la población B, la baja frecuencia de utilización de los intervalos c/6h y c/8h, no permiten establecer comparaciones en estos grupos, no apreciándose, no obstante, diferencias entre los aclaramientos de creatinina cuando se emplean el intervalo c/12h ó c/24h (tabla V.26).

Tampoco se aprecian diferencias en cuanto a la duración media del tratamiento con vancomicina. En la población A, la duración media es de 17.3 (11.2) días, mientras que en la población B fue ligeramente inferior, 14.3 (10.2) días, si bien no se aprecian diferencias significativas ($p > 0.05$) (tabla V.29). La aplicación de pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney, tabla V.30.) revela la presencia de diferencias significativas, aunque tras eliminar al paciente número 19 de la población A, que presenta una duración del tratamiento de 43 días, y que se considera un *valor atípico*, desaparecen tales diferencias (t Student, 0.252, $p = 0.617$, U Mann-Whitney = 2.38, $P = 0.289$).

La monitorización de vancomicina en los pacientes críticos continua siendo motivo de debate por varias razones. Por una parte, se encuentra la confusión existente en torno a la definición de concentraciones plasmáticas terapéuticas y a los tiempos de muestreo de la C_{max} , y por otra parte la ausencia de correlación entre concentración plasmática y toxicidad del tratamiento, tanto en el caso de la concentración plasmática máxima como en la mínima (ototoxicidad y nefrotoxicidad respectivamente). Por ello, se plantea el describir la situación encontrada previa (la población A) y posteriormente (la población B) al establecimiento de criterios para la monitorización de vancomicina (apartado V.1.4.).

En la población A se realizaron un total de 234 determinaciones de concentraciones plasmáticas de las cuales, 59% correspondieron a C_{max} , frente a 41% de C_{min} . En la población B, el 55% de las concentraciones plasmáticas fueron C_{max} frente a 45% de C_{min} . Así, se encuentran diferencias en el número de C_p extraídas por paciente; concretamente, se evidencia menor número de C_p monitorizadas por paciente en la población B 5.2 (3.3) frente a la población A 7.8 (4.2) concentraciones /paciente (tabla V.33). Ya que las distribuciones de ambas poblaciones no son normales (tabla V.34), y la distribución de las varianzas no es homogénea, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney, que revela diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (U:108.5, $p < 0.05$) (tabla V.35).

Para evitar atribuir la diferencia encontrada a la diferente duración del tratamiento con vancomicina, se ha definido la variable “frecuencia intensiva de monitorización”, que resulta de dividir los días de tratamiento por el número de C_p determinadas. Así, en la tabla V.36 se muestra la frecuencia intensiva de monitorización de vancomicina para ambas poblaciones de pacientes. Aunque este parámetro es menor en el caso de la población A, (mediana 2.0 en la población B vs 2.5 en la población A), no se encuentran diferencias significativas entre ambos valores (U de Mann-Whitney=238.0; $p=0.218$) (Tabla V.39), por lo que se puede considerar que la frecuencia de la monitorización es equiparable entre ambas poblaciones, si bien existe una tendencia a monitorizar en menor medida las concentraciones plasmáticas en la población B.

Las tablas V.40 y V.44 muestran los parámetros de tendencia central y los parámetros que informan de su desviación para la frecuencia de monitorización diferenciando entre C_{max} y C_{min} respectivamente. En el caso de la C_{max} no se aprecian diferencias entre ambos grupos: en la población A la mediana de la frecuencia de monitorización es de 4.58 días frente a 5.50 en la población B, ambas variables presentan distribución no normal (tabla V.41), (prueba U de Mann-Whitney, 237.5, ($p<0.05$)) (tabla V.43). Por el contrario, si se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de monitorización de la C_{min} entre ambas poblaciones (3.4 vs 5.0 en la población A y B respectivamente (prueba U de Mann-Whitney, 182.0, ($p<0.05$)) (tabla V.47). Esta información se confirma con la aplicación de la prueba paramétrica t de Student (tabla V.46), que pese a ser una prueba más conservadora también muestra diferencias significativas. Esta situación se relaciona con la aplicación de criterios para la monitorización de vancomicina desde la Unidad de Farmacocinética Clínica (Tabla II.10), que se manifiesta por un mayor espaciamiento en la determinación de la C_{min} .

La reducción en el número de C_p analizadas, no ocurre a expensas de la C_{max} como cabría esperar dada la escasa información que aporta para mejorar la eficacia o reducir la toxicidad del tratamiento. De hecho, la tabla V.48, que muestra la relación entre la frecuencia de monitorización de la C_{min} y la frecuencia de monitorización de la C_{max} en la población A y B es de 1.7 y de 1.4 respectivamente ($p>0.05$), es decir, en ambos grupos se monitoriza en mayor medida C_{min} , no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el patrón de monitorización entre ambos grupos.

Finalmente, en el apartado de la monitorización de las concentraciones plasmáticas y desde un punto de vista terapéutico, se ha determinado el porcentaje de C_{min} fuera del ámbito terapéutico en ambas poblaciones, tanto por debajo de 5 mg/L (indicativo de la potencial ineficacia del tratamiento) como por encima de 10mg/L (indicativo de la potencial toxicidad del tratamiento), no apreciándose diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, si se encuentran

diferencias entre el porcentaje de C_{max} por encima del ámbito terapéutico 14% en la población A vs 30% en la población B ($p < 0.05$) (tabla V.55), que puede justificarse por la utilización de un algoritmo para el ajuste bayesiano no específico de la población de pacientes críticos.

Por lo que se refiere al aclaramiento de creatinina al final del tratamiento con vancomicina, no se aprecian diferencias entre ambos grupos (71.91 (34.37) mL/min en la población A vs 72.79 (34.11) mL/min en la población B ($t = 0.0081$; $p < 0.929$) (tabla V.61.). Sin embargo, resulta más apropiado aplicar la prueba T para datos apareados, prueba que evalúa una determinada situación sobre un mismo grupo de pacientes previa y posteriormente a un suceso (administración de vancomicina). Así, las tablas V.62 y V.63. permiten afirmar en base al indicador Cl_{cr} que no se produce un deterioro de la función renal en ninguno de los dos grupos pacientes (prueba T para datos apareados en la población A; $p > 0.05$, población B; $p > 0.05$). Así, la diferencia en las pautas de monitorización no condiciona, de forma global, mayor toxicidad del tratamiento.

A pesar de la ausencia de diferencias significativas en la mayoría de los parámetros analizados, muy posiblemente por lo limitado de las muestras de pacientes en ambas poblaciones, los repuntes que se aprecian en la mayor dosis normalizada y la menor duración del tratamiento pueden explicar que la duración global de la estancia hospitalaria fuese menor en la población B (25.5 (16.4) días) que en la población A (37.7 (26.9) días). De nuevo aquí tampoco se aprecian diferencias significativas entre ambos valores (tabla V.66).

VI.1. Modelo de error de la técnica analítica

El modelo de error de la técnica se establece mediante réplicas de muestras representativas de las C_p para determinar la desviación estándar (DE) de cada muestra, de manera que se cubra todo el ámbito de concentraciones plasmáticas: subterapéuticas, terapéuticas y tóxicas. Posteriormente, las C_p y DE se ajustan a una función polinómica que relaciona la DE con la C_p . Así, se ajusta la DE obtenida con las réplicas de las C_p mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados ordinarios. Una vez establecida la relación que existe entre C_p - DE , resulta fácil calcular las DE de cualquier concentración medida siempre y cuando se cumpla que ésta se encuentra dentro del ámbito evaluado (Jelliffe 1994).

El modelo de error de la técnica analítica proporciona la desviación estándar (DE) de cada concentración plasmática y por tanto su varianza ($(DE)^2$). Cuando los ensayos presentan varianzas homogéneas a lo largo del ámbito de C_p estudiado se dice que el sistema es homocedástico, mientras que un ensayo heterocedástico es aquel en el que la desviación estándar

cambia a lo largo del ámbito de C_p manejado (Jelliffe 1994). Por lo que respecta a la muestra analizada, podemos afirmar que el ensayo es heterocedástico ya que la varianza cambia a lo largo del ámbito de C_p , de manera que ésta es de 0.09 (mg/L)^2 para C_p de 0 mg/L y de 0.811 (mg/L)^2 para C_p de 7 mg/L . Cuando la concentración plasmática aumenta hasta 35 mg/L , es de 4.186 (mg/L)^2 y para 75 mg/L de 98.11 (mg/L)^2 . En términos generales, para concentraciones plasmáticas en el ámbito de la C_{\min} el coeficiente de variación se situaría en torno al 11.66%, mientras que para concentraciones en el ámbito de la C_{\max} se situaría sobre 5.5% (tabla V.67).

Los criterios utilizados para la selección de la ecuación que mejor ajusta los valores experimentales de desviación estándar y concentración plasmática de vancomicina no indican si un ajustado es, o no es adecuado, sino que determinan cuál es el modelo preferido para un determinado conjunto de pares de valores concentración plasmática-tiempo cuando se comparan dos o más modelos y siempre que se utilice el mismo esquema de ponderación (Gabrielsson 1997).

En la valoración del error de la técnica se ha incluido el 0, porque teóricamente, las valoraciones que lo incluyen son más correctas: sin embargo, no permite ajustar demasiado bien las concentraciones plasmáticas altas. El criterio AIC es una medida de bondad del ajustado que se basa en criterios probabilísticos. El modelo asociado con el menor valor de AIC puede dar el mejor ajustado entre los modelos comparados, pero puede que no ajuste como el determinado mediante análisis de los residuales u otros métodos (Gabrielsson 1997).

Para las concentraciones y desviaciones estándar evaluadas, la ecuación que mejor ajusta los pares de valores es una ecuación de segundo grado que incluye término independiente (tabla V.68). De esta ecuación se deduce que cuando la concentración plasmática estimada es 0, la desviación estándar toma un valor de 0.38 mg/L (ecuación V.1.).

En ocasiones, la varianza ocasionada por la técnica analítica es la determinante principal de la varianza residual. En estos casos, su utilización como factor de ponderación proporciona una buena estimación de la varianza residual y por tanto es la ponderación más adecuada para la utilización de los algoritmos bayesianos. Por el contrario, cuando la variabilidad asociada a la técnica analítica es muy inferior a la variabilidad residual, por existir otras fuentes de error, no se aconseja utilizar el modelo de error de la técnica analítica como método de ponderación ya que, en esta situación la variabilidad intraindividual se encuentra infravalorada. Entre las otras fuentes de variabilidad se incluyen: errores en la preparación de las dosis, en su administración, en el registro de los horarios de administración y de la toma de muestras o fallos en la selección del modelo farmacocinético (Jelliffe & Schumitzky 2000).

Los coeficientes de las ecuaciones polinómicas se pueden almacenar en programas para ponderar cada C_p medida durante el ajustado bayesiano. En nuestro caso, el polinomio de error obtenido se ha utilizado también, para ponderar cada valor de C_p en el método no paramétrico implementado en el programa NPEM.

Uno de los requisitos para la monitorización de fármacos es la disponibilidad de una técnica analítica exacta, precisa y fácilmente disponible para llevar a cabo el análisis con la premura que exige la práctica clínica. Además, la técnica analítica deberá proporcionar resultados que se encuentren dentro de la **tolerancia clínica** del ensayo, entendiéndose como tal el error aceptable para que la técnica sea válida como herramienta clínica. De otro modo, cualquier ajuste de dosis en base a la concentración proporcionada por el laboratorio puede no resultar apropiado (Jusko 1995).

En nuestro caso, para la determinación del **error total de un ensayo** se ha utilizado únicamente el coeficiente de variación como indicador de la precisión. El ensayo utilizado, inmunoensayo de fluorescencia de luz polarizada monoclonal (TDxFLx[®]), requeriría para la medida del sesgo medidas de cada cambio de lote de la especificidad del anticuerpo monoclonal utilizando un control del fármaco puro, lo que resulta prácticamente inviable, por lo que a efectos prácticos se tiene en cuenta únicamente la precisión del ensayo (Inciardi 1998).

Las tablas V.70 y V.71. presentan el error total del ensayo de vancomicina que produce el aumento y reducción de la dosis en 100 y 250 mg respectivamente, en una población simulada de 1000 pacientes con las características antropométricas y de funcionalidad renal de la población A. Los coeficientes de variación obtenidos con modificaciones de dosis de 100 mg en la pauta posológica estándar de 1000 mg/12h, tanto en aumento como en reducción, son inferiores en todos los casos (C_{max} y C_{min}) al coeficiente de variación de la técnica analítica (tabla V.72), por lo que resulta imposible determinar si el cambio en la concentración plasmática es debido al ajuste de dosis o simplemente se debe a la variabilidad inherente al ensayo. Así, cualquier cambio en las concentraciones plasmáticas dentro de este ámbito de valores, tras el aumento o reducción de 100mg en la dosis no puede garantizarse que se deba modificaciones de la dosis. Sin embargo, los cambios en las concentraciones plasmáticas, tras el aumento o reducción de 250mg en las dosis en la pauta posológica estándar de 1000 mg/12h puede garantizarse que son debidos a modificaciones en la dosis. En efecto, los coeficientes de variación obtenidos con modificaciones de dosis de ésta magnitud son superiores, tanto en la C_{max} como en la C_{min} , al coeficiente de variación de la técnica analítica.

VI.2. Selección del modelo farmacocinético y estimación de parámetros

La farmacocinética de vancomicina ha sido caracterizada a través de un modelo monocompartimental (Moellering 1984, Birt 1990, Wragge 1993, Welty 1994, Pou 1996), bicompartimental (Pou 1996, Seay 1996, Ducharmen 1996, Yashura 1998, Aldaz 2000) y también tricompartmental (Blouin 1982, Cluter 1984).

La caracterización mediante el modelo monocompartimental presenta una serie de ventajas, como son su mayor simplicidad matemática y el menor número de muestras necesarias para estimar los parámetros farmacocinéticos, ya que tres concentraciones plasmáticas son suficientes para determinar el V_s y Cl del fármaco.

La hecho de considerar la presencia de más de un compartimento, añade complejidad y una potencial fuente de error a la monitorización de las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, la determinación de la concentración plasmática máxima es más precisa cuando se utiliza el modelo bicompartimental, ya que vancomicina es un fármaco con una fase de declive de las concentraciones plasmáticas en sangre típicamente bicompartimental. De hecho, la estimación de la concentración plasmática máxima cuando se utiliza un modelo monocompartimental, rinde concentraciones plasmáticas máximas un 61% inferiores a las obtenidas experimentalmente (Fernández de Gatta 1996). Sin embargo, esta circunstancia no invalida la utilización en la práctica clínica del modelo monocompartimental, establecida previamente la relación entre la concentración plasmática en estado estacionario obtenida mediante el modelo monocompartimental que produce una concentración plasmática máxima de 30 mg/L cuando se utiliza el modelo bicompartimental.

En la presente memoria, previo al análisis farmacocinético, se ha evaluado el modelo que mejor predice las concentraciones plasmáticas de vancomicina en el ámbito de valores habituales en clínica. Si bien no existe un criterio general que indique qué modelo es el que ajusta mejor un grupo de datos, existe una variedad de métodos de cuyo examen se pueden extraer conclusiones (Gabrielsson 1997).

La bondad del ajustado del modelo viene dada por su pertinencia desde el punto de vista biológico, la ausencia de sesgo en los datos, la precisión en los parámetros estimados y la distribución aleatoria de la representación de los residuales.

Así, se ha realizado la regresión no lineal de los pares de valores concentración plasmática-tiempo a un modelo monocompartimental y a un modelo bicompartimental.

La dispersión de los residuales es mayor en el caso del modelo monocompartimental que en el bicompartimental (figura V.19). Esto corrobora el hecho de que las desviaciones estándar, y por tanto las varianzas y amplitud de los residuales, así como el intervalo de confianza del modelo monocompartimental, son superiores a los estimados mediante el modelo bicompartimental (tabla V.73).

La mayor capacidad predictiva del modelo bicompartimental sobre el modelo monocompartimental, se confirma por el mayor coeficiente de correlación entre las concentraciones predichas y las observadas, $R^2=0.97$ y $R^2=0.85$ respectivamente, así como por su mayor dispersión a lo largo de la línea identidad (figura V.20).

Por otra parte, se ha distinguido entre la predicción de las concentraciones plasmáticas máxima y mínima para el modelo monocompartimental (tabla V.77) y para el modelo bicompartimental (tabla V.81), con objeto de determinar la presencia de diferencias en la estimación de C_{max} frente a C_{min} en función del modelo empleado. En ninguno de los dos modelos se encuentran diferencias entre la predicción de la concentración plasmática máxima y mínima, si bien en ambos casos la magnitud del error y la varianza es superior en la predicción de la concentración plasmática máxima que en la predicción de la concentración plasmática mínima (valor medio de los residuales, 0.388 mg/L y 0.191 mg/L en el modelo monocompartimental y -0.126 mg/L y a 0.062 mg/L en el modelo bicompartimental respectivamente).

Además, se ha contrastado la predicción de las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas efectuada con los dos modelos farmacocinéticos (mono y bicompartimental), no encontrándose en ninguno de los dos casos diferencias significativas en la predicción (tabla V.85 y tabla V.87 respectivamente). Es decir, el modelo utilizado no condiciona diferencias en la predicción de la C_{max} frente a la predicción de la C_{min} .

La bondad del ajustado a un modelo bicompartimental (subrutinas ADVAN3, TRANS4) o a un modelo monocompartimental (subrutinas ADVAN1, TRANS2) utilizando el método no lineal de efectos mixtos (NONMEM), se ha evaluado con los parámetros V_d y Cl para el modelo monocompartimental y V_c (volumen del compartimento central), V_p (volumen del compartimento periférico), Q (aclaramiento intercompartimental) y Cl (aclaramiento total) para el modelo bicompartimental. Se ha mantenido fija la variabilidad interindividual y se ha permitido variar la variabilidad intraindividual según un modelo aditivo (tabla V.88.).

La función mínima objetiva experimenta una reducción estadísticamente significativa ($\Delta FMO = -33.9$) con el ajustado del modelo bicompartimental frente al modelo monocompartimental. Pese a ello, no se observan diferencias entre las medias de los residuales (tabla V.89), obtenidos mediante los dos modelos cuando el método que se utiliza para el ajuste de las Cp es el modelo no lineal de efectos mixtos (tabla V.91).

La magnitud de los residuales obtenidos mediante los modelos nº 1 y 2 de la tabla V.88 no son comparables con los obtenidos mediante la regresión no lineal (apartado V.3.1.) ya que en el último se incorporan covariables (aclaramiento de creatinina en el aclaramiento de vancomicina y peso del paciente en el volumen de distribución), mientras que el modelo de la tabla V.88. se corresponde con modelos farmacocinéticos básicos. De ahí que la magnitud de los residuales y de las varianzas que se muestran en la tabla V.89 (3.66 (9.63)mg/L y 2.70 (9.19) mg/L en el modelo mono y bicompartimental respectivamente) sean superiores a los obtenidos mediante regresión no lineal (0.27 (5.0)mg/L y -0.014 (2.17) mg/L en el modelo mono y bicompartimental respectivamente (tabla V.73)).

La **variabilidad inexplicada** de este estudio puede ser debida a la imprecisión del modelo farmacocinético en esta población de pacientes críticos y, sobre todo, al carácter observacional del mismo que, inevitablemente, produce estimaciones más imprecisas que los estudios de carácter experimental. Sin embargo, los diseños no experimentales presentan la ventaja de reflejar condiciones reales de utilización en la población de interés (Burtin 1994). En este sentido, Antal y col. (1989) comparan los resultados obtenidos de dos estudios en los que se evalúan las concentraciones plasmáticas de alprazolam disponiendo de información de administración y tiempo de muestreo de forma prospectiva vs la reconstrucción de estos datos retrospectivamente y asumiendo, que la extracción de sangre se ha realizado en base al protocolo predefinido. El análisis retrospectivo arroja marcadas diferencias en las estimas de los parámetros farmacocinéticos respecto a los valores informados previamente en la literatura y a los obtenidos en estudios prospectivos previos. En suma, los datos retrospectivos producen estimas menos precisas de los parámetros farmacocinéticos comparados con los datos prospectivos: el incumplimiento, imprecisión en la reconstrucción de las historias y muestreo contribuyen mayoritariamente a las diferencias encontradas.

La **regresión no lineal por mínimos cuadrados** ordinarios es un método que, intrínsecamente, ajusta los valores mayores mejor que los valores menores de la serie de datos. Por ello, es necesario asignar pesos a las observaciones para que el modelo ajuste por igual los valores

pequeños y los valores grandes. Este hecho es particularmente relevante cuando se trabaja con datos de varios ordenes de magnitud (Gabrielsson 1997).

Cuando un modelo sistemáticamente sobrestima los valores grandes e infravalora las concentraciones pequeñas, ponderar por el recíproco de la concentración, generalmente, mejora el resultado. De ahí que, tradicionalmente, se utilice como factor de ponderación el recíproco de la observación o del cuadrado de la observación con objeto de lograr un ajustado más consistente de los valores grandes y pequeños. Sin embargo, es más correcto ponderar por el recíproco de valor predicho, ya que la regresión no lineal es muy sensible a los valores atípicos: es decir, si uno o más datos son incorrectos, los mínimos cuadrados ordinarios generan estimas sesgadas de los parámetros. Así, si el valor observado es un *valor atípico (outlier)*, su recíproco no reduce el sesgo ya que la ponderación se basa en un valor atípico, mientras que si se basa en el valor predicho por el modelo si se mitiga su efecto (Gabrielsson 1997). La distinta sensibilidad a los métodos de ponderación por parte de los valores de concentración plasmática numéricamente pequeños, es importante por que son los valores que se utilizan habitualmente en la práctica por encontrarse en la fase descendente y proporcionar información sobre la eliminación, y por otra parte, por constituir el tiempo de muestreo habitual. Además, suelen estar cerca del error de la técnica analítica, por lo que se suelen determinar con un error relativamente alto (Mariño 1994).

Para determinar el mejor método de ponderación para los datos evaluados se ha utilizado el método de regresión no lineal implementado en el programa *WinNonlin*[®], sin ponderar la ecuación de la regresión (sistema homocedástico) y ponderando frente a varios factores (sistema heterocedástico). En concreto, se ha evaluado la ponderación por el inverso de la concentración plasmática experimental ($1/C_p$), inverso de la concentración plasmática experimental al cuadrado ($1/C_p^2$), inverso de la concentración plasmática predicha ($1/C_p'$) e inverso de la concentración plasmática predicha al cuadrado ($1/C_p'^2$). Asimismo, se ha ponderado por el inverso de la varianza del error de la técnica analítica estimada en el apartado V.2 (figura V.22). Este método de ponderación aporta información únicamente acerca de una fuente de error conocida, la técnica analítica.

Los residuales obtenidos tras el ajuste utilizando cada uno de los seis métodos de ponderación se han analizado respecto a la identificación de valores atípicos y extremos (figuras V.23 y tabla V.92). El sistema homocedástico y la ponderación por el inverso de la concentración plasmática predicha ($1/C_p'$), son los que proporcionan un valor medio más próximo a cero así como una menor varianza. Además, hay tres modelos (ponderación uniforme, la ponderación por el inverso de la C_p predicha y ponderación por el inverso de la concentración plasmática al

cuadrado) cuyo intervalo de confianza del 95% incluye el cero, y por tanto carecen de sesgo sistemático.

Establecido que se cumplen los requisitos de homogeneidad y normalidad (tabla V.93), la prueba de comparación de medias (ANOVA), encuentra diferencias estadísticamente significativas entre los métodos (tabla V.94). Esto permite afirmar que la selección de la ponderación condiciona la predicción efectuada.

Para analizar con mayor detalle los métodos responsables de las diferencias encontradas, se realizaron los contrastes *a posteriori* de los pares de valores para todas las posibles combinaciones mediante la prueba LSD y de Scheffé. El contraste *a posteriori* mediante el método de Scheffé, más conservador, encuentra diferencias entre el método que pondera por el factor $1/(Cp)^2$ y el que pondera por $1/(Cp')^2$, y por otra parte entre el método que pondera por el factor $1/(Cp')^2$ y la ponderación por el inverso del modelo de error de la técnica analítica (tablas V.95). El método LSD encuentra diferencias significativas entre la ponderación por el inverso al cuadrado de la concentración plasmática predicha ($1/(Cp')^2$) y todos los restantes métodos (tabla V.96).

Por otra parte, la ponderación por el inverso de la varianza obtenida mediante el polinomio de error de la técnica analítica estimado en el apartado V.2. tampoco resulta satisfactorio. Este hecho resulta lógico considerando que este factor de ponderación cuantifica únicamente una porción de la variabilidad intraindividual, la que hace referencia al error de la técnica analítica, mientras que obvia otras fuentes tan importantes en un estudio de tipo observacional como son los tiempos de perfusión de vancomicina o los tiempos de muestreo de las concentraciones plasmáticas.

Así pues, la menor magnitud de los residuales, su menor varianza y la ausencia de sesgo, parecen apoyar la selección de la ponderación uniforme o el valor predicho de la concentración plasmática como los métodos idóneos para la ponderación. Además, la aplicación de pruebas de comparación múltiple descarta la presencia de diferencias entre ambos métodos. Dado que no existen diferencias entre ambos y además el orden de magnitud de las concentraciones plasmáticas de vancomicina en que nos movemos es reducido, (tan solo un orden de magnitud), se ha seleccionado la ponderación uniforme para obtener los parámetros farmacocinéticos mediante regresión no lineal utilizando la aplicación *WinNonlin*[®] (tabla V.97).

La tabla V.98 muestra los parámetros de tendencia central y la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos V_c , Cl , K_{12} y K_{21} obtenidos mediante regresión no lineal con la pondera-

ción uniforme de las concentraciones plasmáticas en la aplicación *WinNonlin*[®]. Asimismo, esta aplicación, no permite expresar los parámetros a través de sus relaciones con covariables (peso corporal, o aclaramiento de creatinina).

Las distribuciones muestrales de los parámetros farmacocinéticos se ajustan a una distribución normal en el caso del volumen del compartimento central (V_c), aclaramiento de vancomicina (Cl), y constante de distribución de compartimento central a periférico (K_{12}). Por tanto, en la segunda etapa, se ha utilizado la media aritmética como valor central del parámetro poblacional y la desviación estándar como medida de la variabilidad interindividual. En el caso de la constante de distribución del compartimento periférico a central (K_{21}) se ha optado por utilizar la media geométrica y como medida de la variabilidad interindividual el rango intercuartílico dado que esta variable presenta distribución no normal. La tabla V.100 muestra los valores de tendencia central y variabilidad de los parámetros farmacocinéticos obtenidos.

En el caso del volumen de distribución, normalizando el volumen del compartimento central obtenido por el peso corporal total de cada paciente, se obtiene una media de 0.22 (0.11) L/kg de peso corporal total ó 0.24 (0.14) L/kg de peso corporal magro. La variabilidad de este parámetro ha sido aproximadamente del 49%. El aclaramiento presenta un valor de 58.75 mL/min con una variabilidad interindividual de 55.61%. Este valor es equiparable al obtenido en otros estudios que utilizan métodos para la obtención de los parámetros farmacocinéticos semejantes. Así, Rodvold (1988) utilizando la regresión no lineal implementada en la aplicación PCNONLIN[®] y aplicando el modelo bicompartimental obtiene, en una población de 37 pacientes con varios grados de disfunción renal, volúmenes de distribución del compartimento central que oscilan entre 0.21 a 0.24 L/kg, y aclaramientos de vancomicina de 52.6 ml/min para el subgrupo de diez pacientes con aclaramiento de creatinina 54.0 mL/min que, de los tres subgrupos definidos en el estudio con medias del aclaramiento de creatinina de 98, 54 y 24 mL/min, es el que más se asemeja al aclaramiento de creatinina de la población A de la presente memoria.

De la misma manera, Hurst y col (1990), en una población de 12 pacientes ambulatorios portadores de válvulas protésicas que reciben una dosis única de 0.5 a 1 g de vancomicina como profilaxis, estiman los parámetros farmacocinéticos mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados ponderando por el inverso de la varianza del ensayo. Los parámetros farmacocinéticos resultantes son, volumen del compartimento central de 0.14 L/kg, Cl de 62.1 mL/min para una aclaramiento medio de creatinina de 75 mL/min, y K_{12} de 1.50 h⁻¹ y K_{21} de 0.53 h⁻¹. El volumen del compartimento central encontrado por Hurst y col. es netamente inferior a los 0.2 L/kg del presente estudio. Sin embargo, el aclaramiento total es semejante, lo que parece apuntar que el principal determinante del aclaramiento total es el aclaramiento de creatinina y

no el grupo poblacional al que pertenecen los sujetos (críticos vs portadores de válvulas protésicas).

Más recientemente Polard y col. (1999), han evaluado los parámetros farmacocinéticos obtenidos en una población de 19 pacientes críticos mediante regresión no lineal, utilizando la aplicación *WinNonlin*[®]. Para la determinación de los parámetros se utilizaron 10 muestras por paciente. Los pacientes presentan un aclaramiento de creatinina medio expresado en mL/min superior al de los grupos anteriores (136 mL/min). Esto justifica que el aclaramiento medio de vancomicina, Cl_{vcm} , 98 (33) mL/min, sea superior al determinado en la presente memoria (58 mL/min). El volumen del compartimento central es semejante, V_c 0.19 (0.1)L/kg, mientras que el V_{ss} 0.7 L/kg, resulta netamente inferior al determinado en la presente memoria 1,6 L/kg, ya que la relación de las microconstantes es superior, $k_{12}/k_{21}=6$, frente a $k_{12}/k_{21}=3$ aproximadamente en el trabajo de Polard y col.

La vancomicina, como fármaco que se elimina fundamentalmente por vía renal, mediante filtración glomerular, presenta relación lineal con el aclaramiento de creatinina (Matzke 1986, Pachoreck 1991). En cuanto al porcentaje de eliminación no dependiente del aclaramiento de creatinina existen discrepancias en la bibliografía (Culter 1984, Rodvold 1988, Golper 1988).

La obtención del aclaramiento de creatinina no constituye una práctica habitual, por lo que la mayoría de los programas que se utilizan para el ajustado de las concentraciones plasmáticas de vancomicina describen el aclaramiento de creatinina como una función lineal del valor de creatinina plasmática. Una de las aplicaciones más utilizadas en la estimación de los parámetros farmacocinéticos mediante el método estándar en dos etapas, *PKS*[®] (Abbot Lab 1991), incorpora seis ecuaciones distintas para la estimación del aclaramiento de creatinina. La utilización de diferentes ecuaciones genera distintos valores del aclaramiento de creatinina, y por tanto distintos valores del aclaramiento de vancomicina, lo que puede afectar a la predicción realizada. Por ello, nos planteamos realizar la predicción de las concentraciones plasmáticas de vancomicina utilizando seis ecuaciones diferentes para el cálculo del aclaramiento de creatinina en pacientes adultos, con objeto de determinar si la predicción que realiza el programa, está influenciada por la ecuación utilizada para la estimación de aclaramiento de creatinina (Wu 1997, Yashura 1998).

En las ecuaciones evaluadas (apartado IV.4.1.4) como valor máximo del aclaramiento de creatinina se ha fijado 120mL/min, ya que valores de creatinina sérica inferiores a 0.5 mg/mL producen estimaciones del aclaramiento de creatinina superiores a la tasa de filtración glome-

ular, en un fármaco en el que se descarta la presencia de secreción tubular activa (Yashura 1998).

Las tablas V.101 y V.105 muestran los parámetros de tendencia central y variabilidad del error medio de predicción (EP) y error absoluto medio de predicción (EAP) respectivamente, obtenidos mediante la regresión no lineal aplicando sucesivamente cada una de las seis ecuaciones para la estimación del aclaramiento de creatinina. La aplicación del ANOVA, no encuentra diferencias significativas entre los seis métodos de estimación del aclaramiento tanto en el error medio de predicción ($F=1.919$; $p=0.088$) como en el error absoluto medio de predicción ($F=0.303$; $p=0.911$), por lo que la utilización de cualquiera de los métodos anteriores resultaría, en principio aceptable (tabla V.103 y V.107).

Dado que la distribución de los EP no se ajusta a una distribución de Gauss (tabla V.102) y las varianzas no son homogéneas se ha aplicado, además del ANOVA, la prueba no paramétrica (Kruskall-Wallis, tabla V.104). Como se puede observar, no se detectan diferencias en el EP obtenidos mediante RNL aplicando cada una de las seis ecuaciones descritas ($\chi^2 =8.071$; $p>0.05$).

Por lo que se refiere al EAP, valor que informa de la presencia de sesgo en la medida, dado que la distribución de la variable no se ajusta a la normalidad (tabla V.106) se ha aplicado la prueba no paramétrica para K muestras independientes de Kruskall-Wallis que tampoco detecta diferencias entre el EAP estimado con las distintas ecuaciones del aclaramiento de creatinina ($\chi^2 =0.539$; $p>0.05$), (tabla V.108).

En consecuencia, se puede afirmar que la selección del método de estimación del aclaramiento de creatinina no condiciona la predicción tanto por lo que se refiere al sesgo como a la precisión de la estimación. Esta situación se puede apreciar en la figura V.28, en la que la distancia respecto al eje de abscisas (EAP). Por otra parte, aunque las diferencias no alcanzan valores estadísticamente significativos, si se aprecian diferencias en cuanto a la precisión (distancia respecto al eje de ordenadas, EP) (figura V.28). Así, las predicciones más precisas son las obtenidas utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault que incorpora el peso corporal magro del paciente (PCM) y la de Chiou-Hsu con errores próximos a cero. El resto de las ecuaciones presentan sesgos negativos, siendo el método más sesgado el de Cockcroft y Gault cuando se calcula con el peso corporal total del paciente, de hecho el intervalo de confianza del EP, no incluye el cero (tabla V.101).

Wu y col (1997) evalúan la influencia de la ecuación para la estimación del aclaramiento de creatinina en la predicción de las Cp de vancomicina. El método utilizado por estos autores difiere del utilizado en la presente memoria, en la que la predicción se realiza mediante regresión no lineal, mientras que Wu y col. estiman el EP y el EAP de las concentraciones plasmáticas predichas mediante estimación bayesiana utilizando parámetros farmacocinéticos poblacionales. Las conclusiones a que llegan, no difieren de las encontradas en el presente trabajo, ya que es la ecuación de Chiou-Hsu la que genera las estimas menos sesgadas, seguidas de las obtenidas mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el PCM.

En cuanto a la estimación de los parámetros (tabla V.109), el volumen del compartimento central se ha expresado como una relación directa del peso corporal total, ya que la utilización del peso corporal magro proporcionaba coeficientes de variación ligeramente superiores. Asimismo, el aclaramiento de vancomicina se ha descrito a través de una relación lineal con el aclaramiento de creatinina según la ecuación de Cockcroft-Gault en función del peso corporal magro, con ordenada en el origen (aclaramiento no renal) tal y como se apunta en la literatura (Rotschafter 1982, Golper 1988).

Como quiera que las distribuciones muestrales de los parámetros siguen la ley normal, excepto para el aclaramiento no renal, en el análisis estadístico en la segunda etapa se ha utilizado la media aritmética de los valores obtenidos como estimación del parámetro medio poblacional y la desviación estándar como medida de la variabilidad interindividual (tabla V.110).

La relación entre aclaramiento de vancomicina y aclaramiento de creatinina se representa mediante una recta en la que el aclaramiento no renal, Cl_i , presenta un valor prácticamente despreciable (para un paciente de 70kg sería aproximadamente alrededor de 3mL/min), representando el aclaramiento total alrededor de un 70% del aclaramiento de creatinina estimado mediante la ecuación de Cockcroft y Gault utilizando el peso corporal magro.

En la tabla V.111 se muestran los parámetros de tendencia central (media, mediana y moda), variabilidad (desviación estándar, coeficiente de variación, percentil 25 y 75% y ámbito intercuartilico), así como los parámetros que informan de la normalidad y asimetría de la distribución de los parámetros farmacocinéticos (*kurtosis* y *skewness*), del análisis mediante el **método no paramétrico de máxima verosimilitud** de los treinta pacientes de la población A.

Dado que la aplicación empleada (*NPEM*), no permite obtener las estimas individuales de los parámetros farmacocinéticos, su distribución viene dada por los parámetros estadísticos *kurtosis* y *skewness* y la observación de la representación gráfica de la función de densidad de

probabilidad (FDP) de los parámetros. La parametrización empleada ha sido V_c dependiente del peso corporal total, p dependiente del aclaramiento de creatinina estimado según la ecuación de Cockcroft-Gault en función del peso corporal magro, Cl_{nr} , K_{12} y K_{21} con objeto de proporcionar resultados comparables con los obtenidos por los otros métodos estudiados (método estándar en dos etapas y método no lineal de efectos mixtos). Los parámetros V_c , Cl_{nr} y K_{12} puede afirmarse presentan distribución aproximadamente gaussiana, ya que el parámetro que informa de la normalidad de la distribución (*kurtosis*) no difiere excesivamente de cero, y el parámetro que informa de la asimetría (*skewness*), presenta un valor próximo a 3 (Dodge 1994). Los parámetros cuya distribución se asemeja en mayor medida a una distribución no normal son la pendiente del aclaramiento de vancomicina, p , (*skewness* 1.13) y la constante de distribución de periférico a central, k_{21} (*kurtosis* 1.675), sin embargo, sus medias y medianas no difiere sustancialmente.

Respecto a la magnitud de los valores de los parámetros farmacocinéticos, éstos difieren de los estimados mediante regresión no lineal. Así, el volumen del compartimento central es prácticamente el doble del estimado mediante los métodos anteriores, V_c 0.59 L/kg, mientras que el estimado mediante el método de regresión no lineal se situaba alrededor de 0.2 L/kg. Por otra parte, el aclaramiento no renal es superior al estimado mediante cualquiera de los dos métodos de regresión no lineal, si bien la pendiente de la recta apenas difiere de la estimada con la aplicación PKS® (0.64 vs 0.69).

La aproximación no paramétrica proporciona además, la FDP para cada parámetro farmacocinético, así como la FDP conjunta para parejas de parámetros. La representación gráfica de los parámetros farmacocinéticos consiste en un número discreto de puntos en forma de espiga, de manera que cada espiga constituye una estima de la probabilidad para cada conjunto de parámetros. Así, se presentan tantas espigas como sujetos hay en la población. La ubicación de las espigas refleja el conjunto de valores para un individuo dado mientras que la altura de las mismas representa la probabilidad para ese conjunto de parámetros. En la figura V.30 se muestra la función de densidad de probabilidad de los cinco parámetros farmacocinéticos. De la información de los gráficos, en particular del gráfico correspondiente al volumen de distribución del compartimento central, se identifica un paciente con un valor del volumen de distribución atípico ($V_c > 2.59$ L/kg).

En la tabla V.112 se muestran los parámetros farmacocinéticos de la población tras eliminar el paciente número 10, identificado como el paciente que presenta el valor atípico para el volumen del compartimento central. De hecho, tras retirarlo del análisis, desaparece la espiga correspondiente a dicho paciente (figura V.31). Este hecho se traduce en una reducción del coefi-

ciente de variación de este parámetro de 83% al 50%, mientras que los coeficientes de variación de los restantes parámetros se mantienen en valores semejantes (tabla V.111 y V.112 respectivamente).

Finalmente, en la tabla V.113 se ha fijado el valor de Cl_i ya que se trata del parámetro que presenta mayor variabilidad (CV 92%). Además, esto permitirá compararlo con los parámetros farmacocinéticos obtenidos por otros autores utilizando el mismo método de estimación de los parámetros. Así, Jelliffe y col. (1994) muestran los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante el programa NPEM2, analizando una media de 6 concentraciones plasmáticas por paciente en una población de 30 pacientes mediante el modelo bicompartimental. El volumen de distribución de compartimento central encontrado en los 30 pacientes de la población A, es netamente superior al determinado por Jelliffe y col. (1994) (V_c 0.23 L/kg). En cuanto a la pendiente del aclaramiento de vancomicina frente al aclaramiento de creatinina, su valor es similar al obtenido en la población A (0.57 frente a 0.64 referido en la bibliografía), al igual que el aclaramiento no renal (0.50 mL/min/kg frente a 0.34 mL/min/kg en la población A). En cuanto a las constantes del aclaramiento intercompartimental ($k_{12}= 2.25 \text{ h}^{-1}$ y $k_{21}= 0.81 \text{ h}^{-1}$) en la población A son $k_{12}= 0.43 \text{ h}^{-1}$ y $k_{21}= 0.26 \text{ h}^{-1}$. Sin embargo, no se pueden hacer comparaciones directas ya que los autores no especifican la procedencia de la población.

Finalmente, en la figura V.32. se representa la distribución conjunta de Cl_s y V_c ; K_{12} y K_{21} ; Cl_s y Cl_i ; V_c y K_{12} . En esta última representación se observa una fuerte correlación entre estos parámetros, de hecho, el coeficiente de correlación entre la última pareja de parámetros es de -0.71 ; es decir, aumentando la K_{12} , el volumen del compartimento central disminuye y viceversa (Jelliffe 2000).

Por otra parte, hay que puntualizar la influencia del modelo de error de la técnica analítica, puesto que este algoritmo no paramétrico permite utilizar el modelo propio del laboratorio para asignar a cada concentración su correspondiente credibilidad, y diferentes modelos de error producen diferencias en los parámetros estimados.

A diferencia de los métodos para la obtención de los parámetros farmacocinéticos analizados hasta el momento, que no permiten discernir entre la variabilidad intra e interindividual, **el método no paramétrico de máxima verosimilitud** (NONMEM) permite obtener dichos parámetros.

Existen diversos modos de estimar los parámetros farmacocinéticos mediante el modelo no lineal de efectos mixtos. En la presente memoria se ha optado por caracterizar en primera lugar

el modelo de varianza intraindividual para continuar con el modelo interindividual. Para ello, se ensayan sucesivamente el modelo aditivo, proporcional, exponencial y una combinación de los dos primeros, el modelo aditivo-proporcional. La selección del mejor modelo se realiza basándose en el valor de la función mínimo objetiva y en el valor del porcentaje del error estándar.

En la caracterización de la **varianza residual**, esto es, la varianza atribuible a la falta de especificación del modelo, preparación y administración de vancomicina, toma de muestras o la técnica analítica (tabla V.114), el modelo que produce una reducción en el valor de la FMO mayor es el aditivo-proporcional (modelo nº 5), que resulta de la combinación de dos parámetros (FMO= 1.277.5, $\chi^2_{1\text{ gl}} < 0.05$).

Los modelos proporcional y exponencial (nº 3 y 4 respectivamente, tabla V.114), presentan la misma función objetivo y los mismos valores de los parámetros tanto de efecto fijo como de efecto aleatorio, siendo el coeficiente de variación equivalente entre ambos. Así, ambos modelos pueden considerarse equivalentes. Por otra parte, se descartan como modelo de varianza residual ya que el valor de la FMO es superior a la del modelo básico con variabilidad residual aditiva (ΔFMO modelo nº 3 y 4 vs nº2; +163.7).

La estimación del error estándar relativo (EER%) de los parámetros θ_2 y θ_3 es similar para todos los modelos de varianza en la estimación, mientras que la estimación del parámetro de efecto fijo θ_1 (volumen del compartimento central) y sobre todo el de θ_4 (volumen del compartimento periférico) es superior con el modelo nº5 (aditivo-proporcional) frente a los modelos nº aditivo, proporcional o exponencial. Por otra parte, el EER% del parámetro de efecto aleatorio ε_1 es inferior en el caso del modelo aditivo (23%) al obtenido para ε_2 en el modelo nº 5, que se corresponde con el término aditivo del modelo aditivo-proporcional (35%). A pesar de ello, el modelo aditivo se descarta, ya que la FMO del modelo nº 5 (modelo aditivo-proporcional) es netamente inferior al valor de la FMO del modelo nº 2.

Así pues, se ha seleccionado para caracterizar la variabilidad intraindividual el modelo aditivo-proporcional, (modelo nº5, tabla V.114), por su menor FMO, y por el menor valor del EER% del parámetro θ_4 , a pesar de que la contribución del término proporcional de la variabilidad intraindividual, ε_1 , es escasa. Además, la idoneidad en la selección del modelo aditivo-proporcional viene avalada por la obtención previa para caracterizar el modelo de variabilidad de la técnica analítica de un polinomio de error con una parte aditiva y otra proporcional.

En la bibliografía existe discrepancia respecto al modelo más adecuado para caracterizar la variabilidad residual. Así, Seay y col. (1994), justifican la utilización de un modelo de variabili-

dad aditiva ya que la mayoría de las C_p observadas se encuentran dentro de un determinado ámbito de C_p , mientras que Yashura y col. (1998) utiliza un modelado exponencial de la misma mientras que Shaedeli y col (1998), un modelo proporcional.

La descripción de la variabilidad que se explica por el distinto comportamiento de los pacientes viene dada por la **variabilidad interindividual**. El modelo estructural seleccionado, bicompartimental, se caracteriza mediante cuatro parámetros farmacocinéticos, volumen del compartimento central, aclaramiento del fármaco, aclaramiento intercompartimental y volumen del compartimento periférico. Cada uno de estos parámetros se caracteriza además por su correspondiente parámetro de efecto aleatorio (η).

En primer lugar se ha caracterizado el valor de η_{Cl} , ajustándolo a un modelo aditivo, proporcional y exponencial (modelos nº 6, 7 y 8, tabla V.115). Los tres modelos generan reducciones de la función mínima objetiva idénticas y valores del error estándar relativo similares, tanto para los parámetros de efecto fijo, como para los que caracterizan la variabilidad interindividual. La estimación de la variabilidad interindividual de η_{Cl} de forma proporcional y exponencial, sin ser satisfactoria, es ligeramente superior al modelo aditivo (EER% 137% vs 208%).

Ya que no es posible discernir entre ninguno de los tres modelos, se ha modelado el siguiente parámetro, η_{V_c} realizando todas las combinaciones posibles con el modelo aditivo y proporcional (se ha obviado el modelo exponencial que es una extensión del modelo proporcional) (modelos nº 9,10 y 11). Al igual que en el caso anterior, el valor de la función mínima objetivo no permite discernir entre los modelos ya que presenta la misma magnitud para todos ellos ($\Delta FMO=-43,4$). De la misma manera, el valor del porcentaje del EER es semejante, si bien el valor de η_{Cl} es ligeramente inferior cuando éste se caracteriza de forma proporcional, 40% vs 33% (modelo nº 11). Así, en el modelo nº 11 (modelado proporcional de Cl y V_c), la variabilidad interindividual de Cl y V_c es de 33.3% y 76.8% respectivamente, por lo que se ha tomado como referencia para los siguientes modelados.

Durante la estimación de los parámetros, el coeficiente de variación de la variabilidad interindividual de algunos parámetros produce un valor trivial muy pequeño y es desestimado del modelo, debido al limitado número de muestras disponibles por paciente y a dificultades en la convergencia del modelo completo. En estos casos se opta por fijar el valor medio de determinados parámetros utilizando valores obtenidos de análisis previos. La estimación de la variabilidad del parámetro aclaramiento intercompartimental, Q , no se puede realizar de forma satisfactoria, ya que no se obtienen estimas realistas de dicho parámetro (6.10^{-10}) tal y como se había anticipado (modelo nº 12, tabla V.115). Así, para evitar la sobreparametrización del modelo que

ocurre a medida que se añaden parámetros, se ha optado por caracterizar únicamente los parámetros de efecto aleatorio del volumen del compartimento central, aclaramiento de vancomicina y volumen del compartimento periférico. Otros autores encuentran resultados semejantes. Así, Fattinger y col. (1991) encuentran que la adición al modelo del aclaramiento intercompartimental no mejora sustancialmente el ajuste del modelo. Obviando el parámetro de efecto aleatorio del aclaramiento intercompartimental, en los pasos posteriores se generan estimas realistas de los parámetros farmacocinéticos.

Finalmente, la estimación del parámetro de efecto aleatorio correspondiente al volumen del compartimento periférico (η_4 , modelo nº 13 de la tabla V.115) se realiza, también de forma proporcional.

De forma global, la estimación de los parámetros de efecto fijo se realiza con una precisión aceptable (EER% <25%). Sin embargo, la precisión en la estimación de los parámetros η_{cl} , η_{vc} , η_{vp} y ε_1 no se considera satisfactoria porque su valor supera el 50% (Ette 1993).

La situación descrita respecto al modelo más adecuado para caracterizar la variabilidad interindividual coincide, en términos generales, con la descrita en la bibliografía. Así, Seay y col. (1994), justifican la modelización de forma proporcional de la variabilidad interindividual del volumen del compartimento central, volumen en estado estacionario y aclaramiento de vancomicina. Yashura y col. (1998) utiliza un modelado exponencial para los cuatro parámetros de variabilidad interindividual del modelo y Shaedeli y col (1998), un modelo proporcional, tanto para los parámetros de efecto aleatorio intra como interindividuales.

Es un hecho constatado que vancomicina es un fármaco que se elimina fundamentalmente por vía renal mediante filtración glomerular. Por ello, cualquier modelo farmacocinético que pretenda describir el comportamiento de vancomicina se puede describir, al menos parcialmente, a partir de la relación existente entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de vancomicina. Además, de acuerdo con la revisión bibliográfica efectuada, parece existir consenso en cuanto a que la dependencia entre ambos parámetros es lineal. Por otra parte, dado que los valores del aclaramiento de creatinina se mueven dentro de un amplio rango, algunos autores, encuentran distintas relaciones entre el Cl_{vc} y Cl_{cr} en función del valor del aclaramiento de creatinina (Yashura 1998, Burtin 1994).

Con objeto de distinguir la presencia de dos poblaciones con diferente relación entre Cl_{vc} y Cl_{cr} , se han establecido aleatoriamente como límites que delimitarían la presencia de dos grupos distintos con diferente relación entre ambos parámetros, valores del aclaramiento de crea-

tinina de 60, 80, 100 y 120 mL/min sucesivamente (modelos nº 14, 15, 16 y 17 respectivamente, tabla V.116).

Este procedimiento mejora el modelo respecto al modelo base (modelo nº13, FMO=1061.5, parametrización en función del aclaramiento de creatinina considerando la población A en su totalidad), cuando el límite se establece en 60 mL/min, (modelo nº 14; Δ FMO= -21.9), es decir cuando se distingue entre los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 60 mL/min frente a los que presentan $Cl \geq 60$ mL/min. El valor de la función objetivo se reduce de forma significativa aunque el porcentaje del EER de la predicción de η_1 aumenta (54% vs 106% respectivamente). Cuando el límite se establece en 100 y 120 mL/min (modelos nº 16 y 17), la variación en la función mínima objetivo es de menor magnitud, (Δ FMO= -10.2 y -16.2 respectivamente). Aunque la reducción de la FMO es mayor en modelo nº 14, los EER% de los parámetros de efecto fijo de los modelos nº 16 y 17, son ligeramente superiores.

Estos resultados se ha contrastado mediante la aplicación de la *prueba T para muestras independientes* al aclaramiento de vancomicina estimado para el modelo farmacocinético básico (modelo nº 13), discerniendo para aclaramientos mayor y menor de 60 mL/min, mayor y menor de 80 mL/min, mayor y menor de 100 mL/min y menor o igual a 120 mL/min (tabla V.117). Mediante este procedimiento, se pretende confirmar la presencia de dos poblaciones en función del aclaramiento de creatinina mediante técnicas estadísticas estándar. Este procedimiento contrasta la hipótesis nula de que los datos proceden de una misma población en la que la media de la variable aclaramiento de vancomicina, es igual en los dos grupos independientes de casos (aclaramiento de creatinina estableciendo como punto de ruptura 60, 80, 100 y 120 mL/min sucesivamente). La prueba T revela la presencia de dos grupos distintos cuando se establece como límite valores de aclaramiento de creatinina de 100 y 120 mL/min.

En el modelo siguiente, (modelo nº18, tabla V.116), en los dos grupos definidos por el modelo nº 14 se ha modelado el aclaramiento de vancomicina como una función lineal del aclaramiento de creatinina, mejorando significativamente la función mínimo objetiva respecto al modelo nº 13 (FMO=1.020.9; Δ FMO= -40.6), y también respecto al modelo nº 14 (Δ FMO= -9.7). Sin embargo, el valor de los parámetros que relacionan el aclaramiento de vancomicina con el aclaramiento de creatinina es prácticamente equivalente ($\theta_1=0.041$ L/h y $\theta_5=0.045$ L/h), es decir, no hay diferencias en el valor de la pendiente que relaciona el aclaramiento de creatinina y de vancomicina entre ambos grupos, aunque el EER% de η_1 en el modelo nº 18 mejora respecto al modelo nº 14 (EER% 105%, frente a 52%).

En el modelo siguiente (modelo nº 19) se ha optado por discernir, además, entre aclaramiento renal y no renal para los dos grupos del modelo nº 14. La mejora que se produce respecto al modelo nº 18 no es estadísticamente significativa (Δ FMO modelo nº 19 vs nº 18 es -5.2). En este caso, el grupo de pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 60 mL/min presentan un valor del aclaramiento no renal inferior al grupo de pacientes con aclaramiento superior a 60mL/min (13 mL/min vs 23 mL/min). Es decir, los pacientes con $Cl_{cr} \geq 60$ mL/min presentan mayor aclaramiento de vancomicina a expensas de un aumento en el aclaramiento no renal.

Así, aunque la reducción de la FMO cuando se distinguen dos grupos (aclaramiento de creatinina mayor y menor o igual a 60mL/min) es significativa, el valor de los parámetros es equivalente. Por ello, en el modelo nº 20 se ha analizado el efecto de la adición del factor aclaramiento de creatinina estimado según la ecuación de Cockcroft y Gault basada en el peso corporal magro sobre la población tratada conjuntamente. La reducción que se produce respecto al modelo nº 13, es de la misma magnitud que cuando se añade el aclaramiento de creatinina a las dos poblaciones (<60 mL/min y ≥ 60 mL/min, modelo nº 18, Δ FMO=-40.1, $p < 0.05$) respecto al modelo nº 13.

En conclusión, no se puede descartar la presencia de dos poblaciones, tal y como apuntan algunos autores (Yashuara y col 1998, en una población de 190 pacientes encuentran diferencias significativas en el aclaramiento de vancomicina entre las poblaciones con Cl_{cr} mayor y menor de 85mL/min), sin embargo, se necesitaría aumentar el tamaño muestral de la población A para hacer esta diferencia significativa. Por ello, en los modelos sucesivos de la presente memoria se tratará la población en su conjunto, sin discernir subgrupos en función del aclaramiento de creatinina de los pacientes (modelo nº 20).

Por analogía con los modelos farmacocinéticos obtenidos mediante los otros métodos farmacostatísticos, se ha incorporado la covariable peso corporal a los parámetros de efecto fijo del modelo (tabla V.118). La incorporación del parámetro correspondiente al aclaramiento no renal (θ_5 , modelo nº 21) no mejora la FMO de forma significativa respecto al modelo nº 20 (Δ FMO = -1.1; $p > 0.05$). Sin embargo, cuando este parámetro se incorpora como una función lineal del peso corporal total (modelo nº 22) la reducción de la FMO respecto al modelo nº 20 es significativa (Δ FMO = -8.2, $p < 0.05$). Además, la precisión en la estimación de θ_5 mejora con la incorporación del PCT (EER% >100% a EER% 50% del modelo nº 21 vs 22). La incorporación del PCT en el aclaramiento no renal (modelo nº 23), reduce la FMO en menor magnitud y la estimación del parámetro, cuantificada mediante EER%, es inferior.

En los modelos n° 24 y 25, se ha modelado el volumen del compartimento central (θ_2) como una función lineal del peso corporal total y del peso corporal magro respectivamente, tomando como referencia el modelo n° 22. En ambos casos, la FMO se reduce de forma significativa (-22.4 y -10.5 respectivamente), dado que no se aprecian diferencias importantes en cuanto a la precisión en la estimación, se ha seleccionado como mejor modelo el n° 24 (función lineal del peso corporal total), y se ha tomado como referencia para modelar el volumen del compartimento periférico, θ_4

En la tabla V.118, también se modeliza el parámetro volumen del compartimento periférico en función del peso corporal total (modelo n° 26) y peso corporal magro (modelo n° 27). Su introducción no mejora significativamente el modelo ($\Delta FMO = -2.6$ y -5.5 vs modelo n° 24) pero sí que reduce la variabilidad interindividual de η_4 respecto al modelo de referencia (EER% 83% en el modelo n° 24 y EER% en los modelos n° 26 y n° 27 65% y 76% respectivamente). Así, aunque que la inclusión del peso corporal, ya sea total o magro, no mejora la FMO, dado que el coeficiente de variación del parámetro con el peso corporal total es menor se ha optado por utilizar el peso corporal total para modelizar V_p , opción refrendada en la bibliografía (Vance-Bryan 1993, Blouin 1982), pero que en nuestro grupo de pacientes no se evidencia de forma contundente ya que el número de pacientes que presentan el valor del índice de masa corporal a partir del cual se considera que el paciente es obeso (30 kg/m^2) es tan solo de cuatro y por tanto no permite detectar diferencias en la utilización de un peso u otro.

Finalmente en la tabla V.119 se muestran los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la estimación condicional de primer orden (FOCE) del modelo n° 27 de la tabla V.118. La figura V.33 muestra la mejora que se produce en la predicción de las concentraciones plasmáticas de vancomicina en el modelo n° 28 de la tabla V.119 respecto del modelo bicompartimental básico (modelo n° 2). Así, la correlación entre concentraciones plasmáticas predichas por el modelo n° 2, modelo básico sin covariables, frente a las reales (R^2) es de 0.55, mejora que se traduce en el modelo n° 28 por un aumento de R^2 a 0.68.

VI.3. Análisis de predictores

La influencia de distintas covariables sobre los parámetros farmacocinéticos aclaramiento, volumen de distribución del compartimento central y volumen de distribución del compartimento periférico de vancomicina se ha analizado utilizando dos métodos distintos: regresión lineal múltiple y método no lineal de efectos mixtos.

Para la identificación de covariables predictoras mediante regresión lineal múltiple, se han obtenido las estimas individuales de los pacientes mediante el método denominado técnica de estimación condicional posterior (*posterior conditional estimation technique -POSTHOC-*) de la aplicación NONMEM, que permite obtener los parámetros medios poblacionales, y a través de la evaluación de η_j de cada paciente, las estimas individuales (tabla V.120) (Yashura 1998).

Con las estimas individuales de los parámetros farmacocinéticos se ha realizado una regresión lineal múltiple por pasos frente a las covariables, con objeto de determinar la presencia de relaciones significativas, que determinen cuales de las covariables analizadas podrían ser predictores de los parámetros farmacocinéticos.

Las covariables analizadas han sido, por una parte las covariables dicotómicas: sexo, presencia de insuficiencia hepática de acuerdo con la clasificación adoptada en el apartado III.2.3. y por otra parte, las covariables continuas: peso corporal total (kg), peso corporal magro (kg), duración del tratamiento (días), estancia en la unidad de cuidados intensivos (días), edad (años), estatura (centímetros), dosis acumulada (gramos) y dosis acumulada por kg de peso corporal total (g/kg) del paciente, aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento con vancomicina según la ecuación de Cockcroft y Gault en función del peso corporal magro (mL/min).

En la regresión lineal múltiple mediante el método por pasos sucesivos, de las covariables potencialmente predictoras frente al **aclaramiento de vancomicina**, se incluyen en el modelo por este orden (tabla V.121):

- el aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento
- el peso corporal total del paciente
- la edad
- la estatura del paciente

De la tabla V.121 se concluye que, cada mL/min de incremento del aclaramiento de creatinina justifica un aumento del aclaramiento de vancomicina de 0.033L/h (0.557 mL/min), en tanto que cada incremento de un kg de peso corporal total del paciente produce un aumento del aclaramiento de vancomicina de 0.051 L/h (0.85 mL/min). Por otra parte, el sentido de la relación es negativo para la edad de paciente, de manera que cada año que aumenta la edad del paciente se reduce el aclaramiento de vancomicina en 0.035 L/h (0.58 mL/min). Además, el modelo incluye también la estatura del paciente, de manera que cada centímetro de estatura explica un aumento del aclaramiento de 0.89 mL/min.

En la tabla V.122 se muestra el análisis de la varianza para la regresión. El coeficiente de correlación múltiple (R) (la raíz cuadrada del coeficiente de determinación múltiple R^2), toma un valor de 0.89, es decir, la regresión justifica más de un 25% de la variabilidad del modelo.

En cuanto a las covariables que se relacionan con el **volumen del compartimento central**, con los criterios de probabilidad establecidos (F de entrada 0.05 y F para salir del modelo de 0.1), tan sólo el peso corporal total del paciente logra entrar en el modelo (tabla V.123). La inclusión del PCT justifica un aumento de aproximadamente 0.5 L por cada kilogramo de peso corporal total. El coeficiente de correlación es de $R=0.66$, luego se justifica una variabilidad superior al 25% (tabla V.124).

Finalmente, se han analizado las covariables enumeradas en el apartado V.4.4.1. frente al **volumen del compartimento periférico**, estimado mediante el modelo no lineal de efectos mixtos. Entra a formar parte del modelo, únicamente la duración del tratamiento con vancomicina (tabla V.125), de manera que cada aumento en un día la duración del tratamiento con vancomicina explica un aumento de 2.3L en el volumen del compartimento periférico. La regresión lineal del parámetro volumen del compartimento periférico, es la que menor proporción de variabilidad consigue explicar, ya que el coeficiente de correlación (R) es 0.437, es decir, la proporción de variabilidad explicada por el modelo es inferior al 25% (tabla V.126). La duración del tratamiento con vancomicina como covariable explicativa del aumento del volumen de distribución, puede estar enmascarando la presencia de factores tan importantes en el paciente crítico como son el aumento del volumen de distribución causado por el daño tisular y el edema que induce la sepsis en los pacientes críticos (Power 1998).

En la selección de las covariables predictoras de los parámetros farmacocinéticos mediante el método no lineal de efectos mixtos, se ha analizado la influencia de cada una de las covariables por separado, seleccionando aquellas que producen una disminución de la FMO significativa. Al igual que en el resto de la presente memoria, se consideraron predictores de los parámetros cinéticos las covariables que, al ser incorporadas en el modelo producían una reducción de la FMO de 6.635, valor asociado a $p<0.001$ para un grado de libertad.

En el análisis realizado en el programa NONMEM se incluyen además de las variables analizadas en la regresión lineal múltiple, las covariables cuya presencia varía a lo largo de la administración de vancomicina: albúmina exógena, aminoglucósidos, betalactámicos, concentración mínima inhibitoria, dosis acumulada, digoxina, diuresis, dobutamina, dopamina, furosemina, heparinas de bajo peso molecular, hematocrito, insuficiencia hepática, leucocitos, mida-

zolam, nutrición enteral, neutrófilos, nutrición parenteral, nitroglicerina, propofol, proteínas séricas totales, ranitidina, temperatura corporal y urea.

Existen varias formas de llevar a cabo el análisis de predictores. En la presente memoria se ha optado por analizar la influencia de cada una de las covariables por separado, mediante modelos no restrictivos, elegir aquella que produzca una mayor disminución de la Función Mínima Objetivo (siempre y cuando sea significativa); con la covariable seleccionada introducida en el modelo, volver a analizar la influencia de las restantes covariables; seleccionar de nuevo la covariable más significativa; con las dos covariables en el modelo repetir la operación hasta agotar las posibilidades. Aunque este procedimiento es largo y costoso, con él se evitan los problemas de dependencia y colinealidad por correlación entre las covariables que no se acaba de soslayar con el proceso inverso del procedimiento normal, ya que, dependiendo del orden de inclusión de las covariables en el modelo, la influencia de una covariable verdaderamente significativa puede verse enmascarada debido a la inclusión anterior de otra covariable, puesto que todas ellas aportan una información muy similar (Mateu 1995).

Para comparar la bondad del ajustado entre modelos se ha utilizado, además de la reducción en la Función Mínima Objetivo gráficas de los valores experimentales frente a los predichos, valor porcentual del error estándar y magnitud de la varianza interindividual de los parámetros farmacocinéticos (Fattinger 1991).

La tabla V.127 resume la selección individual de los parámetros que influyen el **aclaramiento renal de vancomicina**. Se ha partido del modelo nº 27 que incorpora la relación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de vancomicina, la relación entre el peso corporal total del paciente y el aclaramiento no renal, y que caracteriza el volumen de compartimento central en función del peso corporal total y el volumen del compartimento periférico en función del peso corporal magro. Otras covariables que producen una reducción significativa de la Función Mínima Objetivo ordenadas según la magnitud de dicha reducción son: la administración de digoxina (modelo nº 32), la administración de nutrición parenteral (modelo nº 33), el sexo del paciente (modelo nº 31) y la presencia de insuficiencia hepática (modelo nº 34).

La incorporación de digoxina como covariable reduce en mayor medida la Función Mínima Objetivo que el resto de covariables. La estimación del parámetro se realiza de forma satisfactoria (EER% 17.9%). Además, su inclusión mejora el porcentaje del error relativo de la variabilidad intraindividual del aclaramiento de vancomicina ($\eta_1 = 27.2\%$ vs 46.4%), mientras que los restantes parámetros mantienen su valor, por lo que el modelo se puede considerar matemáticamente satisfactorio. Desde el punto de vista clínico, se justificaría como que en los pacientes

que reciben digoxina la pendiente de la recta que relaciona el aclaramiento de vancomicina con el de creatinina se reduce de 0.5 a 0.07. Sin embargo, digoxina como agente inotropeo, aumenta el flujo renal, por lo que, de la administración de digoxina, cabría esperar un aumento de la eliminación renal del fármaco. Sin embargo, el efecto puede reflejar la patología subyacente del paciente, ya que, en definitiva, los pacientes que reciben digoxina son los pacientes afectados de insuficiencia cardíaca. Esta hipótesis justifica la reducción del aclaramiento de vancomicina que encuentran Seay y col. (1994) en una población de pacientes neonatos que reciben vancomicina, y en los que la administración de dopamina, agente inotropeo, produce también una reducción del aclaramiento de vancomicina que los autores justifican como debida a la inestabilidad hemodinámica subyacente.

La inclusión de la administración de la covariable nutrición parenteral produce una reducción estadísticamente significativa de la Función Mínima Objetivo ($\Delta\text{FMO} = -12.8$). La estimación del parámetro se realiza de forma satisfactoria (EER% 34.8%), pero su inclusión aumenta el ERR% del parámetro que informa sobre el aclaramiento no renal (EER% de θ_5 pasa de 55% a 78%). Clínicamente, su inclusión supone que en pacientes que reciben nutrición parenteral, se produce un aumento del aclaramiento renal del 23%.

El tercer factor que reduce la Función Mínima Objetivo es la presencia de insuficiencia hepática, se ha analizado como variable dicotómica (apartado III.2.3.). La presencia de insuficiencia hepática guarda relación inversa con el aclaramiento renal, de manera que en los pacientes que presentan insuficiencia hepática, la pendiente que relaciona el aclaramiento de vancomicina con el aclaramiento de creatinina se reduce de 0.5 a 0.27. Sin embargo, la estimación de este parámetro se acompaña de un elevado porcentaje de error relativo (81.6%). Su inclusión mantiene la estimación de la variabilidad intraindividual en un valor aceptable (EER% ϵ_1 31% y EER% ϵ_2 23%), en tanto que mejora la estimación del parámetro η_1 , variabilidad interindividual del aclaramiento de vancomicina (EER% 27% frente a 46% del modelo nº 27). Así, mientras que en la población A la presencia de insuficiencia hepática reduce el aclaramiento renal de vancomicina, en la bibliografía existe discrepancia en cuanto a la influencia de la presencia de insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de vancomicina, entre otros motivos, porque el efecto de la funcionalidad hepática sobre el aclaramiento de vancomicina es difícil de apreciar ya que resulta frecuente la presencia de insuficiencia renal y hepática asociada (Brown 1983, Martí 1996, Aldaz 2000).

En contraste con las covariables analizadas mediante regresión lineal múltiple, en el método no lineal de efectos mixtos, la edad del paciente reduce la Función Mínima Objetivo, mientras que el sexo del paciente si manifiesta relación con el aclaramiento mediante el modelo no lineal

de efectos mixtos, aunque no en la regresión múltiple. La incorporación del sexo, también reduce la FMO de forma significativa frente al modelo nº 27 ($\Delta FMO = -11.1$), de manera que la pendiente que relaciona el aclaramiento de creatinina con el aclaramiento de vancomicina es en hombres de 0.742 y en mujeres se reduce a 0.42. En este caso, la estimación del parámetro el EER supera el 50%, mientras que la variabilidad inter e intraindividual apenas se modifican respecto al modelo nº 27. Otros autores han apuntado la presencia de diferencias en el aclaramiento de vancomicina en función del sexo del paciente, (Ducharme 1994). En la presente memoria, dada la diferente distribución de la población en cuanto al sexo (más de dos tercios de la población son varones), no se pueden extraer conclusiones definitivas.

En cuanto al **aclaramiento no renal de vancomicina**, (tabla V.128), las covariables que reducen la función mínima objetivo son las covariables: nutrición parenteral (modelo nº 37), la dosis acumulada de vancomicina (modelo nº 38), digoxina (modelo nº 36), administración de albúmina (modelo nº 35) y presencia de insuficiencia hepática (modelo nº 39).

De las variables analizadas que influyen en el aclaramiento no renal, la mayoría afectan también al aclaramiento renal. La reducción en la Función Mínima Objetivo es similar en el caso de la insuficiencia hepática, albúmina, nutrición parenteral, o la dosis acumulada, mientras que la reducción es netamente superior para la digoxina cuando ésta se modela como variable dependiente del aclaramiento renal de vancomicina ($\Delta FMO = -28.7$ vs $\Delta FMO = -12.4$), por lo que, de existir alguna influencia parece apuntar a que se debería mayoritariamente a la modulación del aclaramiento renal.

La estimación de los parámetros tanto de efecto fijo como, de efecto aleatorio en el modelo, se realiza de forma satisfactoria cuando se incluye la albúmina, digoxina o la presencia de insuficiencia hepática. Desde el punto de vista fisiológico, sin embargo la inclusión de la albúmina, resulta difícil de explicar, ya que supone afirmar que la administración de albúmina incrementa el aclaramiento no renal del fármaco en un 35%. La albúmina actúa como expansor plasmático aumentando el flujo a todos los órganos, por lo que en la medida en que aumenta el flujo renal, también debería incrementar la eliminación renal.

Mayor sentido fisiológico presenta la inclusión de digoxina o la insuficiencia hepática. En el primer caso, su inclusión reduce el valor del parámetro θ_5 en un 72% (0.368 mL/min/kg vs 0.103 mL/min/kg), y se justifica, más por la patología subyacente, que por la propia la administración de la digoxina como ya se ha expuesto. En el segundo caso, la presencia de insuficiencia hepática, también guarda relación inversa con la eliminación no renal, de manera que la presencia de insuficiencia hepática explicaría una reducción del aclaramiento no renal de 0.423 mL/min/kg

vs 0.156 mL/min/kg (es decir, aproximadamente un 63% de la reducción del aclaramiento no renal), coincidiendo con otros autores que apuestan por la influencia de la función hepática sobre el aclaramiento no renal de vancomicina (Brown 1983).

La inclusión en el modelo de las covariables nutrición parenteral o dosis acumulada, si bien producen reducciones estadísticamente significativas, los parámetros estimados presentan un elevado EER% (244% y 367% respectivamente), por lo que estos modelos no se consideran satisfactorios.

La modelización del **volumen del compartimento central** de vancomicina mediante el método no lineal de efectos mixtos (tabla V.129), incorpora, además del peso corporal total de los pacientes como principal covariable predictora (modelo nº 24), la administración, de nuevo, de digoxina (modelo nº 40). El modelo produce estimas aceptables tanto de los parámetros de efecto fijo como de los parámetros de efecto aleatorio. La asunción de este modelo supone aceptar que la administración de digital, reduce el volumen del compartimento central de 0.45 L/kg a 0.21 L/kg. De la misma manera, la incorporación al modelo de la administración de antibióticos betalactámicos (modelo nº 41) produce una aumento del volumen del compartimento central del 22% ($V_c = 0.35$ L/kg vs $V_c = 0.45$ L/kg).

Finalmente, se ha procedido a modelar el **volumen del compartimento periférico**. Este parámetro guarda relación con la duración del tratamiento con vancomicina (tabla V.130), tal como mostraba la regresión lineal, sin embargo, el método no es capaz de estimar el parámetro de efecto fijo θ_4 ya que su valor, es prácticamente despreciable (10^{-10}). Al igual que en la estimación de V_c , la administración de betalactámicos incrementa el volumen del compartimento periférico, por lo que no se puede descartar la influencia de este factor sobre el volumen de distribución de vancomicina o bien que la administración de betalactámicos enmascare la presencia de algún factor, como el hecho de que su administración responda a el tratamiento en situaciones de sepsis, en las que se produce edema tisular y aumento del volumen extracelular (Van-Dalen 1990).

Con las covariables que en el análisis individual presentan relación con los parámetros farmacocinéticos, se ha construido en modelo de regresión completo, incorporando sucesivamente las covariables que producen mayor reducción en la FMO hasta las que producen menor reducción en la FMO (tabla V.131). Este modelo se ha comparado con el modelo nº 44, modelo que incorpora la covariable digoxina en el aclaramiento renal de vancomicina, por ser el que mayor reducción de la FMO, genera y presentar, además, valores aceptables del EER% tanto para los parámetros de efecto fijo como aleatorio. Así, el modelo final incorpora únicamente

digoxina como covariable que afecta tanto al aclaramiento renal del fármaco como al volumen de distribución (modelo nº 44).

VI.4. Análisis farmacodinámico.

Descartada la ototoxicidad de vancomicina y establecida su escasa toxicidad renal, uno de los principales motivos que justifican la monitorización de vancomicina, consiste en mantener las concentraciones plasmáticas por encima de la CMI del agente patógeno, debido a la capacidad bacteriana tiempo-dependiente que exhiben los glicopéptidos. Por ello, para el análisis farmacodinámico de los resultados se han identificado, además de los parámetros farmacocinéticos dos *marcadores diferidos*:

- Porcentaje del tiempo durante el cual la concentración plasmática se sitúa por encima de 10 mg/L ($T < CMI$) (tabla V.134). Esta variable a su vez se ha dicotomizado diferenciando los pacientes: (a) en los que la concentración plasmática permanece más del 90% del tiempo de tratamiento por encima de este valor (10mg/L) y que hemos denominado $T10 < CMI$, y (b) en los que la concentración plasmática permanece más del 75% del tiempo de tratamiento por encima de este valor y que denominamos $T25 < CMI$ (figura V.39).
- Area bajo la curva por encima de la concentración mínima inhibitoria, considerando esta como 10 mg/L (AUC) (tabla V.135). Asimismo, esta variable se ha dicotomizado en: (a) pacientes en los que AUC es menor de 125 por tratarse del valor crítico referido en la bibliografía determinante de la eficacia del tratamiento (Schentag 1991); y (b) pacientes en los que AUC es mayor de 300, mediana del valor de AUC en la población A (figura V.40).

Como variable dependiente que también informa de la eficacia del tratamiento, se ha seleccionado el tiempo que tarda en recuperarse el valor normal de los leucocitos, considerando como valores normales los comprendidos entre 3.000/mm³ y 11.000 /mm³. Debido a que la variable dependiente es función del tiempo, la técnica estadística apropiada para describir su relación con las variables independientes (AUC, $T < 10CMI$, $T < 25CMI$) es la regresión de riesgos proporcionales o regresión de Cox.

Asimismo, como parte del análisis farmacodinámico se han evaluado las variables susceptibles de influenciar la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y las variables predictoras del resultado en los pacientes (alta vs exitus).

En la tabla V.136 se muestra el análisis univariante realizado mediante regresión de Cox de la recuperación de los leucocitos con cada una de las variables analizadas. El análisis muestra relaciones estadísticamente significativas (el IC95% de la tasa de riesgo acumulada no incluye el 1) para la recuperación de los leucocitos y para las variables T10<CMI y T25<CMI (HR=0.68, $p<0.05$ y HR=0.67, $p<0.05$ respectivamente), con la dosis acumulada (HR=1.77, $p<0.05$), con el volumen del compartimento central (HR=0.55 $p<0.05$), y cuando el área bajo la curva por encima de 10 mg/L es mayor de 300 (HR=0.51).

En la tabla V.137 se muestran los parámetros estadísticos de las curvas de supervivencia para las variables que muestran relación estadística con la tasa de recuperación de la leucocitosis en el análisis univariante, y también para el parámetro AUIC125. Los valores de los estadísticos de las curvas de supervivencia corroboran los resultados del análisis univariante. Además, se puede observar como, para las variables independientes que muestran relación estadística significativa con la recuperación de la leucocitosis, las dos curvas discurren paralelas (figura V.41). Esto nos permite afirmar, que los pacientes en los que la concentración plasmática permanece más del 90% del tratamiento por encima de 10 mg/L, la recuperación de los leucocitos es más temprana (8.5 días frente a 13.6 días de mediana). Por otra parte, las diferencias entre las medianas de los dos grupos se reducen cuando se establece el límite en el 75% del tiempo de tratamiento con vancomicina (13.6 días de mediana vs 12.5 días).

En cuanto al parámetro AUIC, algunos autores identifican el valor de 125 como valor límite independiente del antibiótico, determinante de la eficacia del tratamiento (Schentag 1991). Sin embargo, las curvas de supervivencia del valor de los leucocitos, discerniendo entre los pacientes que presentan AUIC menor y superior a 125, no muestra diferencias en cuanto a la recuperación de los parámetros clínicos del paciente. Ahora bien, si se aprecian diferencias cuando el límite se establece en 300, de manera que los pacientes con AUIC > 300 presentan medias de la recuperación del valor normal de la leucocitos de 11 días frente a 14 días en el grupo con AUIC<300. Además, la curva de supervivencia en los primeros, discurre todo el tiempo por debajo de la curva de los pacientes con AUIC<300 (Figura V.41). En resumen, la repercusión del AUIC en la eficacia del tratamiento con vancomicina queda patente con la inclusión en el análisis multivariante de las variables: AUIC > 300, dosis acumulada y volumen del compartimento central (tabla V.138).

Como segunda variable indicativa de la eficacia del tratamiento se ha seleccionado la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Dado que se trata de una variable continua, el análisis apropiado para analizar su relación con las variables explicativas expuestas en el apartado V.5.1 es la regresión múltiple (tabla V.139). Tan solo una variable, la duración

del tratamiento con vancomicina, entra a formar parte del modelo. El modelo no resulta satisfactorio ya que explica menos del 25% de la variabilidad (tabla V.140).

La tercera variable analizada en relación con el resultado en los pacientes es la variable resultado, dicotomizada como pacientes que son dados de alta vs pacientes que fallecen, (tabla V.141). Los resultados de la tabla indican que los pacientes en los que la concentración plasmática permanece al menos un 75% del tiempo de tratamiento con vancomicina por encima de 10 mg/L, existe un "riesgo" 2.32 veces superior de ser dados de alta. La inclusión de esta variable mejora el modelo de forma significativa, ya que, si se retira dicha variable del modelo, la diferencia entre el logaritmo del cociente de verosimilitud del modelo que incluye la variable y el modelo que incluye únicamente la constante es significativo ($p < 0.05$). Este hecho apoya la hipótesis de que la eficacia del tratamiento de vancomicina se relaciona con la presencia de concentraciones plasmáticas superiores a la CMI por tratarse de un antibiótico que carece de efecto postantibiótico o este es mínimo.

VI.5. Validación del modelo poblacional.

Para determinar el método farmacocinético que mejor ajusta los pares de valores concentración plasmática-tiempo de la población de pacientes críticos del Hospital Universitario Dr Peset, se ha seleccionado una población de 20 pacientes que denominamos población B. Las concentraciones plasmáticas de la población B, han permitido efectuar la validación de los parámetros estimados mediante los pares de valores concentración plasmática-tiempo de los 30 pacientes que conforman la población A.

La validación se ha realizado discerniendo entre la predicción *a priori* (apartado V.6.1.), es decir a partir únicamente de los valores de los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos mediante cada uno de los métodos de estimación evaluados y la predicción *a posteriori*, (apartado V.6.5.) esto es incorporando los valores de concentraciones plasmáticas propias de los pacientes a la estimación bayesiana. En la validación *a priori*, además, se ha discernido entre la estimación de la C_{min} (apartado V.6.2.) y de la C_{max} (apartado V.6.3.). En la validación *a posteriori* se ha partido de un valor de C_{min} para predecir la C_{max} obtenida tras la administración de la dosis de vancomicina.

La validación se ha llevado a cabo con el algoritmo bayesiano implementado en el programa PKS Abbott®.

El método de estimación de los parámetros farmacocinéticos se considera tanto más exacto en la medida en que las predicciones que genera carecen de sesgo y son precisas, por ello, se ha evaluado la capacidad predictiva de cada método en cuanto a su sesgo y su precisión de acuerdo con la teoría de errores de Sheiner y Beal (1981). Así, como parámetros de error sistemático se han considerado tanto el error medio de predicción (EP) como el error relativo (ER), puesto que la varianza de las concentraciones plasmáticas es tanto aditiva como proporcional. Si el modelo de error de las concentraciones hubiese sido homocedástico, el parámetro que mejor hubiese cuantificado el error de predicción hubiera sido el error medio de predicción; por el contrario, si la varianza de las concentraciones hubiese sido proporcional a dicha concentración, se hubiera considerado el error relativo; pero como el modelo de error estimado ha sido aditivo-proporcional, se han tenido en cuenta ambos parámetros. Por otra parte, si la distribución de los errores medios de predicción sigue la ley normal, parece correcto fiarse de éste parámetro, mientras que si sigue la ley logaritmico-normal, la mejor información la proporciona el error relativo (Mateu 1995).

Como parámetros de precisión del error absoluto de predicción se han estudiado el error cuadrático medio (ECM), la raíz cuadrada del error cuadrático medio (RECM) y el valor absoluto medio del error absoluto de predicción (EAP).

La tabla VI.1. resume los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante cada uno de los métodos de estimación empleados en la presente memoria.

Tabla VI.1. Media y desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos validados en paciente críticos ingresados en UCI. Población A (n=30).

	Vc (L/kg) ⁽¹⁾	Cl _i (mL/min/kg) ⁽¹⁾	p	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ (h ⁻¹)
WINNONLIN	0.28 (0.51)	0.97 ⁽²⁾ (0.54)	-	1.10 (0.77)	0.17(0.26)
PKS	0.25 (0.05)	0.04 (-)	0.69 (0.25)	1.24 (0.46)	0.36 (0.28)
NPEM1	0.51 (0.26)	0.34 (0.31)	0.66 (0.48)	0.41 (0.27)	0.29 (0.15)
NPEM2 ⁽³⁾	0.47 (0.39)	0.21 (0.47)	0.65 (0.71)	0.44 (0.43)	0.30 (0.29)
NONMEM	0.41(0.03)	0.25 (0.20)	0.56 (0.20)	0.23 (0.04)	0.09 (0.03)

⁽¹⁾ expresado en función del peso corporal total del paciente; ⁽²⁾ aclaramiento total. ; ⁽³⁾ se presenta la mediana y el ámbito intercuartílico

Las tablas V.143 a V.147 muestran las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas estimadas *a priori* mediante cada uno de los métodos evaluados. Estos valores de concentración plasmática predicha ($n=40$ para cada método), se han utilizado de forma conjunta para evaluar la capacidad predictiva de los cinco métodos.

En la tabla V.148 se muestran los parámetros de tendencia central y desviación de los cinco métodos evaluados. Se observa como la regresión no lineal implementada en PKS[®] se encuentra sesgada, ya que el intervalo de confianza del 95% no incluye el cero. Del mismo modo, el método NPEM1 puede considerarse que se encuentra sesgado ya que el límite superior del IC95% coincide con el cero. La prueba de comparación de medias, ANOVA, confirma estos resultados ya que encuentra diferencias entre los distintos métodos (tabla V.150), que analizadas por parejas, se deben a las diferencias entre PKS[®] y NPEM1, entre PKS[®] y NPEM2 y también a las diferencias existentes entre WinNonlin[®] y NPEM1. Estos resultados se confirman con los encontrados en el error relativo, ya que ambos errores muestran distribución normal.

Por lo que se refieren a la precisión, tanto el ECM como el EAP presentan distribuciones normales (tabla V.155 y V.158), por lo que para su comparación se han aplicado pruebas estadísticas paramétricas, que revelan la ausencia de diferencias en la precisión entre los distintos métodos, si bien el ECM identifica como más precisos los métodos no paramétricos. Así, de acuerdo con el ECM, los métodos presentan de mayor a menor precisión el siguiente orden: NPEM2>WINNONLIN>NPEM1>NONMEM>PKS. El orden se altera ligeramente cuando se evalúa el EAP; de acuerdo con este error, el método más preciso sería NONMEM seguido de los dos métodos no paramétricos: NPEM1 y NPEM2.

En la figura V.50, se representa el EP y EAP, que de forma global, identifica los métodos NPEM2 y NONMEM como los que generan los menores errores sistemáticos y precisión equiparable.

Para analizar con mayor detalle las diferencias encontradas, se ha repetido el análisis estadístico discerniendo entre la predicción de la C_{max} y de la C_{min} .

Por lo que respecta a la evaluación de las C_{min} , *a priori*, (apartado V.6.1.), la figura V.51 muestra el diagrama de cajas del EP obtenido mediante los cinco métodos evaluados. Se puede apreciar como los métodos de regresión no lineal: PKS[®] y WinNonlin[®] tienden a sobrestimar las concentraciones plasmáticas, mientras que NPEM1 es el único de los métodos que infraestima las concentraciones plasmáticas. En cualquier caso, ninguno de los métodos se encuentra ses-

gado, ya que el intervalo de confianza del 95% incluye al cero para todos los métodos (tabla V.160), siendo, el método no lineal de efectos mixtos el que presenta un valor más próximo a cero y menor desviación estándar (media -0.224 (5.576) mg/L).

Esta situación se aprecia con mayor claridad en la figura V.52. que muestra la media e intervalo de confianza del 95% de los cinco métodos evaluados. Se evidencia como los métodos de regresión no lineal están fuertemente sesgados, es decir, predicen concentraciones plasmática superiores a las reales, de manera que los ajustes posológicos posteriores basados en los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante estos métodos tenderán a infradosificar al paciente.

Dado que la distribución del error sigue la ley normal para todos los métodos y que las varianzas son homogéneas (tabla V.161), para la comparación de los métodos se ha recurrido al análisis de varianza (ANOVA), no encontrándose diferencias entre los distintos métodos evaluados. Así pues, aunque se aprecian diferencias en cuanto al sesgo en la estimación de la C_{min} *a priori* entre los distintos métodos, las diferencias no alcanzan valores estadísticamente significativos. De hecho, el método de estimación de los parámetros tan sólo explica el 5% de la variabilidad observada (tabla V.162). Sin embargo, cuando se realizan las comparaciones dos a dos, las pruebas de comparación múltiple, menos estrictas, encuentran diferencias entre los errores absolutos obtenidos por el método en dos etapas implementado en la aplicación PKS® y el método no paramétrico cuando utiliza como parámetro de tendencia central la media (NPEM1).

Esta situación se confirma con el análisis del **error relativo (ER)**, en el que el error medio de predicción se normaliza por la concentración plasmática experimental. Este índice carece de unidades, por lo tanto permite comparar resultados propios con los resultados de la bibliografía (Farrow 1990).

La tabla V.163 muestra la media, mediana, DE e IC95% del error relativo para los parámetros farmacocinéticos validados. Tras la normalización del error por la concentración plasmática experimental, el contraste de la normalidad de la distribución para cada grupo validado, muestra que el método no paramétrico de máxima verosimilitud que utiliza como parámetro de tendencia central la mediana (NPEM2) y la regresión no lineal, estimada mediante la aplicación WinNonlin® presentan distribución no normal (tabla V.164). Así, aunque las varianzas son homogéneas se han utilizado para analizar la presencia de diferencias en el error medio de predicción, además de técnicas de comparación paramétricas (ANOVA tabla V.165) técnicas de

comparación no paramétricas (χ^2 de Kruskal-Wallis, tabla V.166), no encontrándose diferencias entre los errores relativos.

La normalización por la concentración plasmática experimental (tabla V.163), reduce la magnitud del error y la desviación estándar y, aunque todos los métodos presentan sesgos positivos, en la regresión no lineal alcanzan diferencias significativas, ya que son los únicos parámetros en los que el IC95% no incluye el cero [0.148, 1.328] y [0.045, 1.021] respectivamente.

La distribución del **error cuadrático medio de predicción (ECM)** no se ajusta a la normalidad (tabla V.168), en el caso de la regresión no lineal (PKS[®]), método no paramétrico de máxima verosimilitud cuando se utiliza como parámetro de tendencia central la media (NPEM1) y para el método no lineal de efectos mixtos (NONMEM). Además, la homogeneidad de las varianzas se encuentra en el límite de significación estadística, por lo que las diferencias entre los cinco métodos se han analizado mediante el análisis de varianza (tabla V.169) y mediante técnicas no paramétricas (Kruskal-Wallis; tabla V.170), no encontrándose diferencias significativas, si bien los dos métodos que presentan menor error cuadrático medio, son NONMEM (mediana 7.85 mg²/L²) y NPEM1 (mediana 11.69 mg²/L²).

El **error absoluto medio de predicción (EAP)** (tabla V.171) se aproxima a cero mediante los métodos NPEM1 y NONMEM (figura V.58), si bien tampoco en este caso se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los métodos (tabla V.173).

En suma, el método no lineal de efectos mixtos y los métodos no paramétrico de máxima verosimilitud, utilizando como parámetro de tendencia central tanto la media como la mediana, se perfilan como los métodos en los que la estimación del C_{\min} se realiza con menor sesgo sistemático. Sin embargo, existen escasas diferencias entre los distintos métodos, entre otros motivos porque tanto la pendiente de la recta que relaciona el aclaramiento de vancomicina con el aclaramiento de creatinina como la ordenada en el origen (aclaramiento no renal), es similar para todos los métodos. Se da la circunstancia de que la RNL implementada en PKS[®] es el método en el que menor valor toma la ordenada en el origen, lo que puede estar contribuyendo a la sobreestimación de la C_{\min} . Por otra parte, existen escasas diferencias en la precisión según los distintos métodos.

Otra situación distinta que se puede presentar en la práctica es la estimación de la C_{\max} a partir de los datos poblacionales sin conocer valor alguno de las concentraciones plasmáticas de los pacientes.

En la figura V.60 se muestra el valor del **error medio de predicción (EP)** de la C_{max} para los cinco métodos validados mostrando los valores identificados como atípicos.

La tabla V.174 muestra la media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% para los cinco errores. El método no paramétrico de máxima verosimilitud (NPEM1) y el método no lineal de efectos mixtos (NONMEM) presentan sesgo negativo, es decir, tienden a infraestimar la C_{max} (-6.339 (10.580) mg/L y -2.155 (13.984) mg/L respectivamente). La regresión no lineal realizada en el programa PKS[®] tiende, por el contrario a sobreestimar la predicción del C_{max} (2.75 (11.51) mg/L) tal y como sucedía con la predicción de la C_{min} . Los métodos que presentan menor EP son la regresión no lineal efectuada en el programa WinNonlin[®] y el método no paramétrico de máxima verosimilitud (NPEM2) ya que la magnitud del error es menor (0.503 y -0.844 mg/L, respectivamente).

Sin embargo, a pesar de las diferencias en la predicción entre los distintos métodos, éstas no alcanzan significación estadística (ANOVA; tabla V.176). Cuando se analiza la presencia de diferencias por parejas de métodos, tan solo se encuentran diferencias entre los métodos PKS[®] y NPEM1, que son los que difieren en mayor medida del valor cero por exceso y por defecto respectivamente.

La confirmación de la mayor capacidad predictiva del C_{max} *a priori* mediante la regresión no lineal implementada en la aplicación WinNonlin[®] y el método no paramétrico NPEM2 viene dada por los resultados obtenidos mediante el **error relativo de predicción** (tabla V.177) que, de nuevo, confirma a los métodos WINNONLIN y NPEM2 como los métodos con menor sesgo.

Tampoco cuando se compara el ER se encuentran diferencias significativas entre los distintos métodos (tabla V.179). Sin embargo, el sesgo sigue siendo menor en el caso de la regresión lineal implementada en la aplicación WinNonlin[®] y NPEM2 (media 0.044 y -0.016 respectivamente) (tabla V.177 y figura V.63). El resultado del EP y del ER es pues, semejante ya que la distribución del error relativo es normal.

En el gráfico V.63 se puede apreciar como la regresión no lineal implementada en PKS[®] sobre todo, y pero también en Winnonlin[®], tienden a sobreestimar las C_{max} (ambos presentan los menores V_c), en tanto que los otros tres métodos (que presentan en común valores de V_c superiores a 0.4 L/kg), las infravaloran en mayor o menor medida.

Por lo que se refiere a la precisión, la evaluación del **error cuadrático medio de predicción** (ECM) (tabla V.180), tampoco se detectan diferencias entre los métodos, siendo los valores semejantes entre todos los métodos: 94.448, 70.163, 80.145, 67.77 y 81.081 mg²/L² respectivamente y respecto a su raíz cuadrada (RECM) determinada a partir de la media geométrica (7.880, 6.204, 8.122, 7.125 y 7.917 mg/L respectivamente) puesto que la distribución del ECM no es normal (tabla V.181). La valoración del **error absoluto medio de predicción** (EAP) confirma la ausencia de diferencias en cuanto a la precisión en la predicción de los distintos métodos validados, confirmándose los métodos no paramétricos de máxima verosimilitud (NPEM1 y NPEM2) y la RNL implementada en WinNonlin[®] como los que presentan mayor precisión.

Ito y col. (1993) evalúan la capacidad predictiva de un programa de dosificación de vancomicina que incorpora un modelo bicompartimental abierto. El sesgo y precisión de la estimación *a priori* utilizando los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante regresión no lineal, expresados mediante el EP y EAP fueron para la C_{max} en estado estacionario de 10.2 (10.8) mg/L y 10.6 (10.5) mg/L respectivamente y para la C_{min} 7.7 (7.6) y 8.9 (6.2) mg/L respectivamente. En este sentido, los parámetros expuestos en la presente memoria, en particular los estimados mediante NONMEM o NPEM2 para la predicción de la C_{min} (figura V.59) y NPEM2 o WinNonlin[®] la predicción de la C_{max} *a priori* (figura V.68), son capaces de estimar con menor sesgo y mayor precisión las concentraciones plasmáticas.

En el apartado V.6.4, se compara el error cometido en la predicción de las C_{max} frente a las C_{min} mediante el ER que, al normalizar por la concentración plasmática experimental, permite comparar la magnitud del sesgo cometido en la predicción. Así, se puede apreciar como el error sistemático cometido es inferior en la predicción del C_{max} frente al C_{min}. Estas diferencias alcanzan diferencias estadísticamente significativas para la regresión no lineal (PKS[®] y WinNonlin[®]) y para el método no paramétrico cuando se emplea como parámetro de tendencia central la mediana (NPEM2) (tabla V.188).

Finalmente, se ha validado la concentración plasmática máxima (C_{max}) *a posteriori* a partir de un único valor de concentración plasmática mínima. La tabla V.189 presenta los valores de C_{max} para los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante cada uno de los cinco métodos de estimación utilizados.

Por lo que respecta a la valoración de la exactitud de los distintos métodos, se ha determinado el error medio de predicción (EP) y el error relativo de predicción (ER). Para investigar la presencia de diferencias en el **error medio de predicción**, dado que todos los errores presentan distribución y las varianzas son homogéneas (tabla V.191), se ha realizado el análisis de

varianza, no encontrándose diferencias entre ellos (tabla V.192). No obstante, hay que destacar, que el método NPEM1, se encuentra francamente sesgado, ya que el IC95% no incluye al cero (IC95% -7.715 , -0.463 mg/L) (figura V.71).

Cuando se normaliza el error por la concentración plasmática real (**error relativo de predicción**), las diferencias entre los métodos se reducen. Ya que los ER, se ajustan a una distribución gaussiana y el sistema es homocedástico, la prueba estadística aplicada ha sido el ANOVA, que corrobora la ausencia de diferencias entre los distintos métodos (tabla V.195).

Respecto a la evaluación de la precisión mediante, **el error cuadrático medio de predicción**, los valores obtenidos para cada método se han contrastado mediante pruebas no paramétricas ya que presentan distribución no normal y sus varianzas no son homogéneas (tabla V.197). Como parámetro indicativo de la precisión en la estimación de la C_{max} *a posteriori* se ha determinado, además el **error absoluto medio de predicción** que confirma la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la precisión de los distintos métodos (tabla V.201). Sin embargo, tanto el ECM como el EAP son inferiores para los dos métodos que emplean la regresión no lineal.

En el apartado V.6.6. se comparan gráficamente los parámetros EP, ER, ECM y EAP de la predicción de la C_{max} efectuada *a priori* y *a posteriori*. En las figuras V.79 y V.80 se representan la media e IC95% del EP y ER. Se puede comprobar como las estimaciones *a posteriori* presentan valores más próximos a cero y sus desviaciones estándar son netamente inferiores, es decir, presentan menos sesgo. Por otra parte, la estimación de la precisión también es mayor en el caso de la estimación *a posteriori*, ya que las medias geométricas del error cuadrático medio y su raíz cuadrada son menores para las predicciones *a posteriori* y la amplitud (anchura de la cajas) también es inferior (figura V.81 y V.82). Tal y como sugieren Sheiner y Beal (1981), en la comparación de dos métodos predictivos, la predicción basada en parámetros poblacionales únicamente, es menos precisa y exacta que cuando se utiliza una estrategia *feedback*.

De forma global, la incorporación de un único valor de concentración no reduce el error sistemático en la predicción de las concentraciones plasmáticas *a posteriori* de las C_{max} pero si mejora la precisión de la estimación. Se aprecia, como el método más sensible a la incorporación de un valor de concentración plasmática conocida es la regresión no lineal implementada en la aplicación PKS[®], puesto que es la única que detecta diferencias estadísticamente significativas en la estimación del EP, ER, ECM y EAP del C_{max} estimado *a priori* vs *a posteriori* (tablas V.202, V203, V204, V205).

Particular interés presenta contrastar los resultados de la validación expuestos, con los obtenidos por Polard y col (1999), ya que los parámetros farmacocinéticos se obtienen en una población de 19 pacientes críticos y se validan también en una población de pacientes críticos. El método de obtención de los parámetros es la regresión no lineal utilizando la aplicación *WinNonlin*[®]. Sus resultados son análogos a los obtenidos en el presente estudio; tanto EP y RECM son superiores en el caso de la estimación de la C_{max} frente a la estimación de la C_{min} . Por otra parte, en ambos casos, se produce una sobreestimación de la predicción. Asimismo, el sesgo y la precisión (estimados como EP y la RECM) son mayores en el caso de la estimación *a priori* que cuando la estimación se efectúa *a posteriori*.

VII. CONCLUSIONES

1. La aplicación de criterios contrastados de monitorización reduce su frecuencia en los pacientes críticos. Esta reducción se produce a expensas de la concentración plasmática mínima que se efectúa en los pacientes cada cinco días en lugar de cada tres días. A pesar de ello, no se ha detectado un aumento en las concentraciones plasmáticas mínimas tóxicas (superiores a 10mg/L), o infraterapéuticas (inferiores a 5mg/L), ni tampoco un deterioro en la función renal de los pacientes.
2. El modelo bicompartimental IV abierto caracteriza el comportamiento farmacocinético de vancomicina en pacientes críticos mejor que el modelo monocompartimental IV abierto. Sin embargo, ello no inhabilita la utilización de este último modelo en la práctica clínica, ya que las diferencias en la predicción de la concentración plasmática no son estadísticamente sig-

nificativas (media de los residuales y desviación estándar obtenido mediante regresión no lineal 0.27 (5.04mg/L y -0.01 (2.17)mg/L respectivamente). Asimismo, no existen diferencias en la predicción de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas entre los dos modelos farmacostatísticos, ni en función del método de estudio poblacional empleado, ya sea regresión no lineal o modelo no lineal de efectos mixtos.

3. El estudio de simulación de una población de mil pacientes que reciben la pauta posológica estándar de 1000 mg/12h, ha permitido determinar que incrementos y reducciones del 10% de la dosis diaria de vancomicina no garantizan que los cambios en las concentraciones plasmáticas, sean debidas a la modificación posológica efectuada ya que el coeficiente de variación de la técnica analítica, es superior al que presentan las concentraciones plasmáticas, 5.5-10.6% frente a 4.7-5.4%. En cambio, ajustes posológicos del 25% en la dosis de vancomicina si es posible detectarlos mediante cambios en las concentraciones plasmáticas.
4. El factor de ponderación utilizado en el ajuste de las concentraciones plasmáticas al modelo cinético condiciona su predicción: los criterios que proporcionan los menores valores residuales son la ponderación homocedástica y la ponderación por el inverso de la concentración plasmática predicha. La evaluación de los distintos factores de ponderación evidencia como la ponderación por el inverso de la varianza, que cuantifica la variabilidad intraindividual asociada a la técnica analítica, no resulta satisfactoria.
5. La ecuación seleccionada para la estimación del aclaramiento de creatinina, condiciona el error sistemático cometido en la predicción de las concentraciones plasmáticas de vancomicina, si bien no afecta significativamente a la precisión. La ecuación de Cockcroft y Gault utilizando el peso corporal magro del paciente produce las estimas menos sesgadas con un error de predicción de 0.44 (7.8) mg/L.
6. La identificación del modelo de varianza de la técnica analítica y el análisis mediante el modelo no lineal de efectos mixtos de la variabilidad intraindividual, de las concentraciones plasmáticas de vancomicina, evidencia para ambos métodos, un polinomio con una parte aditiva y una proporcional donde la magnitud del término proporcional es inferior a la del término aditivo. Por otra parte, el análisis mediante el modelo no lineal de efectos mixtos de la variabilidad interindividual del volumen de distribución del compartimento central, del aclaramiento de vancomicina, y del volumen del compartimento periférico, se ajustan a un modelo proporcional.

7. De los tres métodos que mejor ajustan la concentración plasmática mínima, el método no paramétrico y método no lineal de efectos mixtos, presentan valores del aclaramiento no renal que se sitúan entre 17 y 24 mL/min. En la población de pacientes críticos, no se puede prescindir de la fracción correspondiente al aclaramiento no renal para la optimización del ajuste posológico.
8. El estudio de predictores, efectuado con el método no lineal de efectos mixtos, confirma que el aclaramiento de vancomicina depende del aclaramiento renal del fármaco en tanto que el aclaramiento no renal es función del peso corporal total. Asimismo, el volumen del compartimento central y del compartimento periférico se modelan en función del peso corporal total. La introducción de estos predictores en el modelo farmacostatístico reduce la variabilidad interindividual para el aclaramiento de vancomicina del 53.6% al 29%, para el volumen del compartimento central del 55% al 36% y para el volumen del compartimento periférico del 114% al 40%.
9. Considerando globalmente la predicción de las concentraciones plasmáticas, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la precisión de la estimación *a priori* de las concentraciones plasmáticas entre los distintos métodos evaluados. Sin embargo, si existen diferencias en cuanto al sesgo, siendo el método no paramétrico (utilizando como parámetro de tendencia central la mediana) y el método no lineal de efectos mixtos los menos sesgados (error de predicción, 0.02 (1.2)mg/L y 0.55 (1.20) mg/L respectivamente). El método estándar en dos etapas predice las concentraciones plasmáticas por exceso.
10. En la estimación de las concentraciones plasmáticas *a priori*, el error sistemático de las concentraciones plasmáticas máximas, cuantificado a través de la magnitud del error relativo de predicción y su coeficiente de variación, es invariablemente superior al cometido en la estimación de las concentraciones plasmáticas mínimas para los cinco métodos ensayados.
11. Las estimaciones *a posteriori* utilizando un único valor de concentración plasmática experimental correspondiente a una concentración plasmática mínima, mejora la precisión en la estimación del valor de concentración plasmática máxima en los cinco métodos evaluados como lo refleja la reducción en el error absoluto de predicción y en el error cuadrático medio. La influencia de la incorporación del valor de concentración plasmática mínima sobre el error sistemático es menos evidente. Así, tan solo la predicción efectuada mediante regresión no lineal es sensible a la incorporación del valor de concentración plasmática experimental del paciente.

12. En los pacientes en los que la concentración plasmática permanece más del 90% del tiempo de tratamiento con vancomicina por encima de 10 mg/L, la recuperación de los leucocitos es más temprana (8.5 días frente a 13.6 días de mediana). Esta diferencia se reduce cuando la concentración plasmática permanece un 75% de la duración del tratamiento por encima de 10mg/L (13.6 días de mediana frente a 12.5 días).
13. Un valor por encima de 300 de área bajo la curva normalizada por la concentración mínima inhibitoria, parámetro que cuantifica la exposición de los microorganismos a vancomicina, garantiza una recuperación más temprana del valor inicial de los leucocitos que se cuantifica como media en cuatro días (reducción de 15 vs 11 días).

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Aarons L. Sparse data analysis. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1993;18 (1):97-100.

Abbott base Pharmacokinetic Systems (programa de ordenador). Versión 1.0. Illinois: Abbott Laboratories-Diagnostics division, 1991.

Abraira MD. Métodos multivariantes en bioestadística. Centro de estudios Fundación Areces ed. Madrid, 1996.

Ackerman BH, Olsen KM and Padilla CB. Errors in assuming a one-compartment model for vancomycin (letter). Ther Drug Monitoring 1990;12:304-5.

Ackerman BH. Evaluation of three methods for determining initial vancomycin doses. *Drug Intell Clin Pharm* 1989;23:123-8.

Ackerman BH, Vanner AM and Eudy EB. Analysis of vancomycin time-kill studies with *Staphylococcus* species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1992;36:1766-9.

Aguilar HE, Meredith TA, Drews C et al. Comparative treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:310-7

Albretch LM, Rybak MJ, Wardbasse LH et al. Vancomycin protein binding in patients with infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Drug Intell Clin Pharm* 1991;25:713-5.

Aldaz Pastor A. Farmacocinética poblacional de vancomicina en pacientes oncológicos. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra. Pamplona 1995.

Aldaz A, Ortega A, Idoate A et al. Effects of hepatic function on vancomycin pharmacokinetics in patients with cancer. *Ther Drug Monitor* 2000;22:250-7.

Altman DG. *Practical Statistics for medical research*. Chapman Hall, ed. Cornwall (GB), 1991.

Alvarez Cáceres R. Estadística multivariante no paramétrica con SPSS. Aplicaciones en ciencias de la salud, Díaz de Santos ed. Madrid, 1995.

Amaker RD, DiPiro JH, Bhatia J. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(5):1139-42

Antal EJ, Grasela TH, Smith R. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part II. Prospective data collection versus retrospective data assembly. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:552-9

Armitage P, Barry G. *Estadística para la investigación biomédica*. Doyma ed. Barcelona, 1992.

Andrés I, López R, Pou L y col. Vancomycin monitoring. One or two serum levels. *Ther Drug Monitor* 1997;19(6):614-9.

Aumente Rubio MD, Pérez Suánes A, Panadero Ruz MD y col. Caracterización del modelo de error del ensayo TDx ciclosporina monoclonal en sangre total. *Farm Hosp* 1996;20(3):181-4.

- Balcells A. La clinica y el laboratorio. Masson, ed. 15ª ed. Madrid, 1991.
- Bartlett JG and Mundy L. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995;333:481-6.
- Barth RH, De Vincenzo N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: experience with 130 courses of therapy. Kidney Int 1996;50:929-36
- Bauer LA, Horn JR and Pettit H. Mixed-effect modeling for detection and evaluation of drug interactions: digoxin-quinidine and digoxine-verapamil combinations. Ther Drug Monitoring 1996;18:46-52.
- Beal S, Sheiner L. NONMEM. Users Guide Part V: Users basic guide. University of California. San Francisco, 1980.
- Belliveau PP, Rothman AL and Maday CE. Limiting vancomycin use to combat vancomycin-resistant Enterococcus facium. Am J Health-Syst Pharm 1996; 53:1570-5.
- Beringer PM, Wong-Beringer A, Rho JP. Predictive performance of a vancomycin-aminoglycoside population model. Ann Pharmacother 1998;32(2):176-81
- Birt JK and Chandler HM. Using clinical data to determine vancomycin dosing parameters. Ther Drug Monitoring 1990;12:206-9.
- Bleyzac N, Allard-Latour B, Laffont A et a. Diurnal changes in the pharmacokinetic behaviour of amikacin. Ther Drug Monitor 2000;22:307-12.
- Blouin RA, Bauer LA, Miller DD et al. Vancomycin Pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. Antimicrobial Agents Chemother 1982;21:575-80
- Bressolle F, Kinowski JM, De la Coussaye JE et al. Clinical pharmacokinetics during continuous haemofiltration. Clin Pharmaokinet 1994; 26:457-71.
- Brodgen RN, Peters DH. Teicoplanin. Drugs 1994;47:823-54.
- Brown N, Ho DHW, Fong KL et al. Effects of hepatic function on vancomycin. Clinical Pharmacology. Antimicrobial Agents Chemotherapy 1983;23:603-9
- Brown DL, Slack L. Vancomycin dosing chart for use in patients with renal impairment. Am J Kidney disease 1988;XI:15-9

- Bryson HM, Spencer CM. Quinipristin-dalfopristin. *Drugs* 1996;52(3):406-15.
- Burtin P, Jacqz-Aigrain E, Girard P et al. Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:615-25.
- Burstein AH, Gal P, Forrest A. Evaluation of a sparse sampling strategy for determining vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates: application of optimal sampling theory. *Ann Pharmacother* 1997;31(9):980-3
- Butler DR, Kuhn RJ and Chandler MHH. Pharmacokinetics of anti-infective agents in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet* 1994;26(5):374-95.
- Cantoni I, Wenger A, Glauser P, Bille J. Comparative efficacy of amoxicillin-clavulanate, cloxacilin and vancomycin against methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats. *J Infect Dis* 1989;159(5):989-93
- Cantú TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 1993;18:533-43.
- Casabó VG, Merino M, Nacher A, Hermeregildo M, Jiménez-Torres NV. Elección del modelo de error del análisis de fármacos mediante TDx. XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Benicasim (Castellón), 1993.
- Capers CC, Cassidy RW, Bees DT et al. Vancomycin clearance; an effect of prolonged therapy. *Ann Pharmacother* 1994;28:116.
- Carroll DJ, Austin GE, Stajich GV et al. Effect of education on the appropriateness of serum drug concentration determination. *Ther Drug Monitoring* 1992;14: 81-4.
- Catalán JL, García JV, Hermeregildo M et al. Reacción alérgica entre vancomicina y teicoplanina: síndrome del hombre rojo. *Farm Hosp* 1995;19:242-4.
- Clement D and Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000;59(4):815-28.
- Climente Marti M. Farmacocinética poblacional de 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal. Tesis doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia, 1997.

Cockcroft DW y Galut MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41

Crane VS, Garabedian-Ruffalo SM. Current treatment of gram-positive infections: focus on efficacy, safety and cost minimalization analysis of teicoplanin. *Hospital Formulary* 1992;27:1199-210.

Cristiansen KJ and Gubbins PO. Treatment of Vancomycin-Resistant Staphylococcal infections. *Annals of Pharmacother* 1996;30: 288-90

Cruciati M, Gatti G, Lazzarini L et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:865-9

Charboneau P, Harding I, Garaud JJ et al. Teicoplanin: a well-tolerated and easily administered alternative to vancomycin for Gram-positive infections in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1994; 20:S35-S42.

Chow AW and Azar RM. Glycopeptides and nephrotoxicity. *Intensive Care Med* 1994;20:S23-S29.

Cimino MA, Rotstein C, Slaughter RL et al. Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *Am J Med* 1987;83:1091-7

Cony-Makhoul P, Brossard G, Marit G, Pellegrin JL. A prospective study comparing vancomycin and teicoplanin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *British Journal of Hematology* 1990;76(suppl 2):35-40

Culter NR, Naravag PK, Lesko JL et al. Vancomycin disposition: the importance of age. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:803-10.

Dalla Costa T, Derendorf H. AUC: a general target for the dosing optimization of dosing regimens of antibiotics?. *Ann Pharmacother* 1996;30:1024-8.

Danan G. Liver Test abnormalities. En: *Adverse Drug Reactions. A practical guide to diagnosis and management*. Bénichou C, ed. 1994

Davey PG, South R, Malek M. Impact of glycopeptide therapy after hospital discharge on inpatient cost: a comparison of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:623-33

Dawson-Saunders B, Trap RG. Basic and Clinical Bioestatistics. Appleton & Lange. 1st ed. East Norwalk, Connecticut 1990.

Dawson-Saunders B, Trap RG. Bioestadística médica. Manual Moderno ed. México DF, 1993.

Delgado Iribarnegaray MF, Santos Buelga D, García Sánchez MJ et al. Carbamazepine population pharmacokinetics in children: mixed-effect models. Ther Drug Monitor 1997;19:132-9.

Dodge WF, Jelliffe RW, Zwischenberger JB et al. Population pharmacokinetic models: effect of explicit versus assumed constant serum concentrations assay error patterns upon parameter values of gentamicin in infants on and off extracorporeal membrane oxygenation. Ther Drug Monitor 1994;16(6):552-9.

Duharme MP, Slaughter RL and Edwards DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender and body weight. Ther Drug Monitor 1994;16:513-8.

Duffull SB, Begg EJ, Chambers and Barclay ML. Efficacies of different vancomycin dosing regimens against *Staphylococcus aureus* determined with a dynamic in vitro model. Antimicrob Agents Chemother 1994;38: 2480-2.

Dykhunez RS, Harvey G, Stephenson N et al. Protein binding and serum bactericidal activities of vancomycin and teicoplanin. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:1842-7.

Edlund C, Barkholt L, Olsson-Liljequist B et al. Effect of vancomycin on intestinal flora of patients who previously received antimicrobial therapy. CID 1997;25:729-32

Edmiston CE. Vancomycin resistance: when failure becomes an opportunity for leadership. Ann Pharmacother 1996; 30:680-2.

Edmond MB, Wenzel RP and Pasculle AW. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures needed for control. Ann Intern Med 1996;124:329-34.

Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL et al. Vancomycin resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. Clin Infect Dis 1995;20:1126-33.

Ette EI, Kelman AW, Howie CA et al. Interpretation of simulation studies for efficient estimation of population pharmacokinetic parameters. Ann Pharmacother 1993;27:1034-9.

Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. 2ª Ed. Spokane, WA 1986.

Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPI-NE1990-1999. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (ed).Madrid, 2001.

Farber BF, Moellering RC. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. Antimicrob Agents Chemother 1983;23:138-41.

Farina ML, Bonati M, Iapichino G et al. Clinical Pharmacological and Therapeutic considerations in general intensive care. A review. Drugs 1987;34:662-94.

Farrow L, Mingall D, Raskob G et al. Predicting the daily prothrombin time response to warfarin. Ther Drug Monitor 1990; 12:246-249.

Fattinger K, Vozeh S, Olafsson A et al. Netilmicin in the neonate: population pharmacokinetic analysis and dosing recommendations. Clin Pharmacol Ther 1991; 50:55-65

Farenc C, Fabreguette JR and Bressolle F. Pk-fit: a pharmacokinetic /pharmacodynamic and statistical data analysis software. Computers and Biomedical Research 2000;33:315-29.

Fernandez de Gatta MM, Fruns I, Hernandez JM et al. Vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in hematologic patients. Clin Pharm 1993;12:515-20.

Fernandez de Gatta MM, Fruns I, Calvo MV et al. Influence of pharmacokinetic model on vancomycin peak concentration targets. Ther Drug Monit 1996;18:145-8.

Fernandez de Gatta MM, Calvo MV, Hernández JM et al. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. Clin Pharmacol Ther 1996;60:332-40.

Fernandez de Gatta MM, Fruns I, Dominguez-Gil A. Individualizing vancomycin dosing regimens: an evaluation of two pharmacokinetics dosing programs in critically ill patients. Pharmacotherapy 1994;14:196-201.

Flores Martin G, Llopis Salvia P, Pérez Ruixo JJ y col. Monitorización de vancomicina: utilidad de un único nivel plasmático. XL Congreso de la Sociedad de Farmacia Hospitalaria. Toledo, 1995.

Follin SL, Mueller BA, Scott MK et al. Falsely elevated serum vancomycin concentrations in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:67-74.

Fraser GL and D'Amato S. Vancomycin pharmacokinetics in the elderly patients (letter). *Clin Pharm* 1993;12:481

Freemane C. Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring: Is it necessary?. *Ann Pharmacother* 1993;27:594-7.

Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Ed: John Willey & Sons. New York, 1989.

Gabriel MH, Kildoo CW, Gennrich JL et al. Prospective evaluation of a vancomycin dosage guidelines for neonates. *Clin Pharm* 1991;10:129-32.

Gabrielsson JD, Weiner D. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications*. 2nd ed. Sweish Pharmaceutical Press. Uppsala, Sweden, 1997

Garaud JJ, Regnier B, Inglebert F et al. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 1984;14(D):53-7.

Garcia-Quetglas E, Sábada B y Honorato J. Consideraciones farmacológicas en la evaluación económica de los glucopéptidos. *Rev Clin Esp* 1997;197(suppl 2):68-73

Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Honorato J y col. *Evaluación de vancomicina: tres décadas de experiencia*. J.R. Prous Ed. Barcelona 1995.

Garrelts JC, Peterie JD. Altered vancomycin dose vs serum concentration relationship in burn patients. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:9-13

Genedeh BS, Gibb AG. Vancomycin administration in continuous ambulatory peritoneal dialysis: the risk of ototoxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:551-8.

Georges H, Leroy O, Alfandari S et al. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:385-8

Gin AS and Zhanel GG. Vancomycin resistant enterococci. *Ann Pharmacother* 1996; 30:615-24.

Goetz MB and Sayers J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:325-34

Golper TA, Noonan HM Elzinga L et al. Vancomycin pharmacokinetics, renal handling and nonrenal clearances in normal human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:565-70.

Gonzalez ER. Pathophysiologic changes in the critically ill patient: risk factors for ulceration and altered drug metabolism. *Ann Pharmacother* 1990; 24 (supp):S5-7

Goss TF, Forrest A, Nix DE et al. Mathematical examination of dual individualization principles (II): the rate of bacterial eradication at the same area under the inhibitory curve is more rapid for ciprofloxacin than for cefminox. *Ann Pharmacother* 1994;28:863-7

Grasela TH, Antal EJ, Ereshefsky L et al. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part II. Detection of a drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:433-41

Griswold. Lomaestro BM, Briceland LL. Quinipristin-dalfopristin: an injectable streptogramin combination. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:2045-53

Grüneberg RN and Wilson APR. Anti-infective treatment in intensive care: the role of glycopeptides. *Intensive Care Med* 1994;20:S17-S22.

Hardenbrook M, Kildoo CW, Genrich JL et al. Prospective evaluation of vancomycin dosage guidelines for neonates. *Clin Pharm* 1991;10:129-32.

Holleberg SM, Parrilo JE. Critical care medicin. *JAMA* 1996; 275:1799-80.

Hospital Infections Control. Practices Advisory committee. Recommendations for preventing spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:105-13.

Izco N. Quinipristin / dalfopristin: una nueva generación de antibióticos. *Farm Hosp* 1997;21(6):303-8

De Hoog Matthijs, Schoemnaker RC, Mounton JW et al. Tobramycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:392-9

Hurst AA, Yoshinaga MA, Mitani GH et al. Application of a bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. *Antimicrob Agens Chemother* 1990; 34:1165-71.

Hyatt MJ, McKinnon PS, Zimmer GD and Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. *Clin Pharmacokinet* 1995;20:143-60.

Inciardi JF, Willits NH. Setting confidence intervals for drug concentrations from pharmacokinetic parameters. *Ann Pharmacol* 1992;26:1070-4

Ito MK, Duren LL, Simonian JS et al. Computer dosing program for the initiation of vancomycin therapy. *Clin Pharm* 1993;12:126-30.

James JK, Plamer SM, Levine DP et al. Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. *Antimicrobial Agents and Chemother* 1996;40:696-700

Janknegt R, Van den Broek PJ, Kullberg BJ and Stobbergh E. Glycopeptides: drug selection by means of the SOJA method. *European Journal Pharmacy* 1997;(4):127-35.

Jelliffe RW, Maire P, Sattler F et al. Adaptive control of drug dosage regimens: basic foundations, relevant issues and clinical examples. *Int J Biomed Comput* 1994;36:1-23.

Jelliffe RW, Schumitzky A and Van Guilder M. User Manual for the Non-Parametric EM program for population pharmacokinetic modeling version 2.17. Laboratory of applied pharmacokinetics. USC School of Medicine. Los Angeles, 1993.

Jelliffe RW, Hurst A and Tahani B. A 2-compartment population model of vancomycin made with the new multicompartment NPEM2 computer Program (abstract). *Clin Pharm Ther* 1994;55:160.

Jelliffe R, Bayard D, Milman M et al. Achieving target goals most precisely using nonparametric compartmental models and "multiple model" design of dosage regimens. *Ther Drug Monitor* 2000;22:346-53

Jelliffe R, Schumitzky A, Van Guilder M. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling: parametric and nonparametric methods. *Ther Drug Monitor* 2000;22:354-65.

Jiménez NV, Casabó VG y Sancho V. Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. 1ª ed. AFAHPE, ed. Valencia, 1997.

Jones RN. Coagulase-negative staphylococci emerge during teicoplanin therapy and the determination of their sensitivity. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:725-6.

Jusko WJ, Thomson AW, Fung J et al. Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monitor* 1995;17:606-14.

Kim JS, Perkins RJ, Briceland LL et al. Clinical significance of falsely elevated vancomycin concentrations in end-stage renal disease. *Ann Pharmacother* 1999; 33:116-7.

Kleinbaum DG. Logistic regression. A self learning text. Springer-Verlag, ed. New York, 1994

Korman TM, Turnidge JD and Grayson ML. Risk factors for adverse cutaneous reactions associated with intravenous vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:371-81.

Kureshi A, Jewesson PJ, Rubiger M, Cole M, Reece DE, Phillips GL. Double blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacilin: effect of cyclosporin A-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2246-52

Lake KD, and Petersen CD. Evaluation of a method for initiating vancomycin therapy: experience in 205 patients. *Pharmacotherapy* 1988;8:284-6.

Leader WG, Chandeler HH and Castiglia M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 327-42.

Leclercq R, Courvalin P. Streptogramins: an answer to antibiotic resistance in gram-positive bacteria. *Lancet* 1998;352:591-2

Lennette EH. Manual de Microbiología Clínica. Ed Panamericana. 4^º ed. Buenos Aires 1987.

Liñares J, Dominguez MA, Martin F. Diagnóstico de la infección relacionada con el catéter. *Rev Clin Esp* 1997;197(suppl 2):19-26.

Luer MS and Hatton J. Vancomycin administration into the cerebrospinal fluid: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:912-21.

Luzier A, Goss TF, Cumbo TJ Schentag JJ. Mathematical examination of dual individualization principles (III): development of a scoring system for pneumonia staging and quantitation of response to antibiotics. *Ann Pharmacother* 1992;26:1358-65

Mateu MT. Farmacocinética poblacional de aminoglucósidos en pacientes críticos. Tesis doctoral. Universidad de Valencia, 1995.

McGowan AP. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monitor* 1998;20:473-7.

Mariño EL, Jansat JM, Lastra CF. Influencia del error analítico como método de ponderación en la estimación paramétrica del metabolito activo de ebastina. XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Palma de Mallorca, 1994.

Marti R, Rosell M, Pou L, Garcia,L, Pascual C. Influence of biochemical parameters of liver function on vancomycin pharmacokinetics. *Pharmacol Toxicol* 1996;79(2):55-9

Matzke GR. Vancomycin. In Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ eds. *Applied Pharmacokinetics* Vancouver, WA, 1986

Matzke GR, Zhael GG and Guay DRP. Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:257-82.

Matzke GR, McGory RW, Halstentson CE. Pharmacokinetics of Vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agent Chemother* 1984;25:433-7

McCormack JP, Lynd LD and Pfeifer NM. Vancomycin cost containment through a therapeutic and pharmacokinetic drug monitoring service. *Canadian Journal Hosp Pharm* 1989; 42:3-9.

McDougal A, Ling EW and Levine M. Vancomycin Pharmacokinetics and dosing in premature neonates. *Ther Drug Monitor* 1995;17:319-26.

Meibohm B and Derendorf H. Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modeling. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35(10):401-13.

Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Gentile G, Dantonio D, Liso V. Effects of teicoplanin and vancomycin in initial empirical antibiotic regimen in febrile, neutropenic patients with haematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2041-6

Meyer CC and Calis KA. New hemodialysis membranes and vancomycin clearance. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;52:2794-6.

Miele A, Bandera M and Goldstein BP. Use of Primers selective for vancomycin resistance genes to determine van genotype in enterococci and to study genen orgnization in Van A isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1772-8

Miller AB, Hoogstraten, Staquet M et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad y Consumo, ed.1ª edición. Madrid, 1997

Ministerio de Sanidad y Consumo. [en línea] . Clasificación diagnóstica CIE-9-MC(99). <http://www.msc.es/cmbd/publicaciones/cie9mc99/home.htm> [Consulta 2 marzo 2001].

Moellering RC. Pharmacokinetics of vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1984;14(D):43-52

Moellering RC, Krogstad DJ Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981;94:343-6

Moellering RC. Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there? [editorial]. *Clin Infect Dis* 1994;18:544-7

Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM et al. Area under the inhibitory curve and pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health-Syst Pharm* 2000;15(suppl 2):S4-9.

Morita K and Yamaji A. Changes in the serum protein binding of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: the role of serum α 1-acid glycoprotein levels. *Ther Drug Monitoring* 1995;14:107-12.

Mulhem JG, Braden GL O'Shea MH et al. Trough serum vancomycin levels predict the relapse peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25; 611-15.

Munar MY, Doyle IA and Meyer MM. Cyclosporine and Vancomycin disposition during continuous venovenous hemodialfiltration. *Ann Pharmacother* 1995;29:374-7.

Murray BE. Vancomycin –resistant enterococcal infections. *New Engl J Med* 2000;9:740-21.

Murphy S and Pinney RJ. Teicoplanin or vancomycin in the treatment of Gram-positive infections?. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1995; 20:5-11.

Neter Y, Wasserman W, Whitmore GA. Applied statistics. 4th ed. Allyn and Bacon ed. London, 1993.

Neville LO, Brumfitt, Hamilton-Miller JM, Harding I. Teicoplanin vs vancomycin for the treatment of serious infections: a randomised trial. *International Journal of Antimicrob Agents* 1995;5:187-93

Ordovás Baines JP, JiménezTorres NV, Abad Gimeno FJ. Evaluación de la exactitud de métodos predictivos en farmacocinética clínica. *Rev O.F.I.L.* 1991;1:115-2.

Ordovás JP, Ronchera CL, Poveda JL et al. Selection of optimal prophylactic aminoglycoside dosage in cancer patients: population pharmacokinetic approaches. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1994;19:47-56

Pachorek RE and Wood F. Vancomycin half-life in a patient with hepatic and renal dysfunction. *Clin Pharm* 1991;10:297-300.

Paris MM, Hickey SM, Uscher MI et al. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1320-4.

Pasic M, Jost R, Carrel T et al. Intracolonic vancomycin for pseudomembranous colitis [letter]. *N Engl J Med* 1993; 329:583

Pechere JC. Streptogramins. A unique class of antibiotics. *Drugs* 1996;51(suppl 1):13-9.

Pérez-Hoyos S. Introducción a la regresión logística. *Quaderns de salut pública i administració de serveis de salut*. 1ªed. Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública. Valencia, 1996.

Pérez-Hoyos S. Análisis de supervivencia. *Quaderns de salut pública i administració de serveis de salut*. 1ªed. Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública. Valencia, 1997.

Perez Ruixo JJ. Farmacocinética de tobramicina en pacientes críticos. Tesis de licenciatura. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. Valencia, 1994.

Perez Ruixo JJ. Modelado farmacocinético y farmacodinámico de ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama. Tesis doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. Valencia, 2000.

Pérez JJ, Medina C, Casabó VG y col. Influencia del diseño experimental en la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama. *Farm Hosp* 1998;22(1):16-22.

Perino LM, Mueller BA. Accuracy of vancomycin serum concentrations in patients with renal failure. *Ann Pharmacother* 1993;27:892-3.

Peetermans WE, Hoogeterp JJ, Hazelamp AM et al. Antistaphylococcal activities of teicoplanin and vancomycin in vitro and in an experimental infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(10):1869-74

Pisticeli SC, Rodvold KA, Rushing SA et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:555-61.

Plastino KA, Connors JE and Spinler SA. Possible synergy between aminoglycosides and Vancomycin in the treatment of *Staphylococcus epidermidis* endocarditis? (letter). *Ann Pharmacother* 1994;28:737-8.

Polard E, Le Bouquin, Le Corre P, et al. Non steady state PKs Bayesian Forecasting and vancomycin pharmacokinetics in ICU adult patients. *Ther Drug Monit* 1999;21(4):365-40.3

Power BM, Forbers AM, Vernon van Heerden P et al. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:25-56.

Pou MD et al. Changes in vancomycin pharmacokinetics during treatment. *Ther Drug Monitor* 1993;18:149-53.

Pryka RD, Rodvold KA and Erdman SM. An updated comparison of drug dosing methods. Part IV. Vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:463-76

Pryka RD. Vancomycin serum concentrations monitoring: a continued debate. *Ann Pharmacother* 1994;28:1397-99.

Radomski KM, Bush BA and Ensonm MHH. Collaboration between pharmacy and laboratory: defining total allowable error limits for therapeutically monitored drugs. *Ann Pharmacother* 1998;32:170-5.

Reinke CM and Messick CR. Update on *Clostridium difficile*-induced colitis, part 1. *Am J Hosp Pharm* 1995; 51:1771-81

Reinke CM and Messick CR. Update on *Clostridium difficile*-induced colitis, part 2. *Am J Hosp Pharm* 1995; 51:1892-901

Reynols PE. Structure, biochemistry and mechanisms of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:943-50.

Rodriguez Larrea J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinámica I. Conceptos generales. *Cienc Pharm* 1996; 6:96-106.

Rodriguez Larrea J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinámica II. Métodos paramétricos. *Cienc Pharm* 1996; 6:152-62.

Rodriguez Larrea J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinámica III. Métodos paramétricos. *Cienc Pharm* 1996; 6:201-9.

Rodvold KA, Pryka RD, Garrison M, Rostschfter JC. Evaluation of a two compartment bayesian forecasting program for predicting vancomycin concentrations. *Therapeutic Drug Monitorin* 1989;11:269-75

Rodvold KA, Rostschafer JC, Gilliland SS et al. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations with non-steady-state sampling strategies. *Ther Drug Monitoring* 1994;16: 37-41.

Rodvold KA, Gentry GA, Plank GS. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 239-46

Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function., *Antimicrobial Agents Chemother* 1988;32:848-52

Rodvold KA, Everett JA, Pryka RD et al. Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(1):32-51

Rodvold KA, Erdman SM, Pryka RD et al. Vancomycin. En: Schumacher GE, ed. *Therapeutic Drug Monitoring*. Norwalk: Appleton & Lange, 1998:587-623

Rostschafter HC, Crossley K, Zaske DE et al. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22:391-4

Ryback MJ, Albrecht LM, Boike SC et al. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:679-87

Ryback MJ, Albrecht LM, Berman JE. Vancomycin in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:792-5

Sánchez Alcaraz A, Sangrador Garcia G, Ibañez Lucia P y col. Protocolo para la dosificación y monitorización de niveles plasmáticos de vancomicina en pacientes críticos. *Farm Clin* 1988;5:692-6

Sánchez Navarro A and Sánchez Recio MM. Basis of antiinfective therapy. Pharmacokinetics-Pharmacodynamic criteria and methodology for dual dosage individualisation. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:289-304.

Saunders NJ. Why monitoring peak vancomycin concentrations?. *The Lancet*, 1994; 344:1748-50.

Saunders NJ. Vancomycin administration and monitoring reappraisal. [editorial]. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:279-82.

Schaedeli F, Uehlinger DE. Urea kinetics and dialysis treatment time predict vancomycin elimination during high-flux hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:26-38.

Schentag JJ, Nix DE and Adelman MH. Mathematical examination of dual individualization principles (I): relationship between AUC above MIC and area under the inhibitory curve for cefminoxe, ciprofloxacin, and tobramycin. *Ann Pharmacother* 1991;25:1050-7.

Schentag JJ, Nix DE and Forrest A et al. AUIC the universal parameter within the constraint of a reasonable dosing interval. *Ann Pharmacother* 1996;30:1029-31.

Scott MK, Macias WL, Kraus MA, Clark WR, Carfagna MA, Mueller-BA. Effects of dialysis membrane on intradialytic vancomycin administration. *Pharmacotherapy* 1997;17(2):256-62

Seay RE, Brundage RC, Jensen PD et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:169-75.

Schaad UB, McCracken GH, Nelson JD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J Pediatr* 1980;96(1):119-26.

Sheiner LB and Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1981;9:503-12.

Shlaes DM and Shlaes JH. Teicoplanin selects for *Staphylococcus aureus* that is resistant to vancomycin [letter]. *Clin Infect Dis* 1995;20:1071-3.

Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1999;340:517-23.

Smith SR, Cheesbrough J, Spearing R, Davies JM. Randomised prospective study of comparing vancomycin with teicoplanin in the treatment of infections associated with Hickman catheters. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1193-7

Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPINE 1990-1999. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (ed). Madrid, 2001.

Spitzer PG, Eliopoulou GM. Systemic absorption of enteral vancomycin in a patient with pseudomembranous colitis. *Ann Intern Med* 1984;100:533-4.

Spencer CM, Bryson HM. Teicoplanin: a pharmacoeconomic evaluation of this use in the treatment of gram-positive infections. *Pharmacoeconomics* 1995;7:357-74.

Taylor SAN, Bailey EM and Ryback MJ. Enterococcus, an emerging pathogen. *Ann Pharmacother* 1993; 27:1231-42.

Tan CC, Lee HS, Ti TY et al. Pharmacokinetics of intravenous vancomycin in patients with end-stage renal failure. *Ther Drug Monitoring* 1990;12:29-34.

Thomson AH, Kerr S and Wright S. Population pharmacokinetics of caffeine in neonates and young infants. *Ther Drug Monitor* 1995; 18:245-53.

Touchette MA, Patel RV, Anandan JV et al Vancomycin removal in high-flux polysulfone hemodialysis membranes in critically ill patients with end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995;26:469-74.

Valera Mac-Kay M, Sanchez Bursón J y Pérez Fernández IR. Dosage regimen of vancomycin with high-flow dialysers. *E.H.P.* 1995;1:22-5.

Valodia P, Seymour MA, Miller R et al. Factors influencing the population pharmacokinetic parameters of phenytoin in adult epileptic patients in South Africa. *Ther Drug Monitor* 1999;21:57-62

Vance-Bryan K, Guay DR, Gilliard SS et al. Effect of obesity in pharmacokinetic parameters as determined by using a bayesian forecasting technique. *Antimicrobial Agents Chemother* 1993; 37:436-40.

Vance-Bryan K, Rostchafer JC, Gilliard SS et al. A comparative assessment of vancomycin-associated nephrotoxicity in the young versus the elderly hospitalized patient. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:811-21.

Van der Auwera P, Aoun M, Meunier F. Randomized study of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacterial infections in immunocompromised patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:451-7.

Van-Dalen R, Vree TB. Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1990;16(suppl 3):235-8.

Vozelf S, Maitre PO and Stanski DA. Evaluation of population (NONMEM) pharmacokinetic parameter estimates. *J Pharmacokin Biopharm* 1990;18:161-73.

Wragger TM, Cooper BE. Correlation of aminoglycosides and vancomycin pharmacokinetic parameters. *Ann Pharmacother* 1993;24:1346-8

Waldvogel FA. New resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 199;340:556-7

Welch PP, Greg W and Chandeler MHH. Predicting vancomycin pharmacokinetics by using aminoglycoside pharmacokinetics. *Clin Pharm* 1993;12:909-13.

Welty TE and Copa AK. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. *Ann Pharmacother* 1994;28:1335-9.

Westphal et al. Clinical Pharmacokinetics of newer antibacterial agents in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:46-58

Wilcox MH, Winstanley TG and Spencer RC. Binding of teicoplanin and vancomycin to polymer surfaces. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:431-41

Williams PJ, Lane J and Murray W. Pharmacokinetics of the digoxin-quinidine interaction via mixed-effect modelling. *Clin Pharmacokinet* 1992;22:66-74.

Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HAEC microorganisms. *JAMA* 1996;274:1706-13.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification and Defined Daily Doses (DDD). WHO, Oslo, 1993.

Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *Journal Antimicrobial Chemother* 1996;37:209-22

Wood BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *New Engl J Med* 2000;342:710-21.

Wysocki M, Thomas F, Wolff MA et al. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:353-4

Wu G, Furlanut M. Predictions of serum vancomycin concentrations by means of six different equations for calculation of creatinine clearance. *Int J Clin Pharm Res* 1997;17(1):1-10.

Yasuhara M, Iga T, Zenda H et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monitor* 1998;20:139-48.

Yasuhara M, Iga T, Zenda H et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther Drug Monitor* 1998;20:612-8.

Zeckel ML. A closer look at vancomycin, teicoplanin and antimicrobial resistance. *J Chemother* 1997;9:311-5.

Zellner D, E Frankewitsch T, Simon S, Keller F. Statistical analysis of heterogeneous pharmacokinetic data from the literature. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34(7):585-9

Zellner D, Zellner GE and Keller F. Dependence of vancomycin clearance on renal function via regression and bootstrap methods. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1998;23:107-13.

Zhael GC and Craig WA. Pharmacokinetic contributions to postantibiotic effects. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 377-92.

Zhael GC, Hoban DJ and Harding GKM. The postantibiotic effect: a review of in vitro and in vivo data. *DICP Ann Pharmacother* 1991;25:153-63

Zimmerman AE, Katona BG and Plaisance KI. Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia. *Pharmacotherapy* 1995;15:85-91.

Zoer J, Scharander-van der Meer AM, van Dorp WT. Dosage recommendation of vancomycin during haemodialysis with highly permeable membranes. *Pharmacy World Science* 1997;19:191-7.

IX. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACFA: Arritmia Cardíaca por Fibrilación Auricular

ACV: Accidente Cerebrovascular

AE: resultado final (alta vs exitus)

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

ALB: albúmina exógena

AMG: aminoglucósidos

ANOVA: Análisis de Varianza

AUC: Área bajo la curva

AUIC: Área bajo la curva por encima de la CMI

BET: betalactámicos

BHE: Barrera Hematoencefálica

CICD: Colitis inducida por *Clostridium difficile*

CID: Coagulación Intravascular Diseminada

Cl: aclaramiento total

Cl_{cr}: aclaramiento de creatinina

Cl_r: aclaramiento no renal

Cl_r: aclaramiento renal

C_{max}: concentración plasmática máxima

CMB: Concentración Mínima Bactericida	FA: fibrilación auricular
CMI: Cocentración Mínima Inhibitoria	FDP: Función de densidad de probabilidad
CMB ₉₀ : Cocentración Mínima Bactericida que provoca la muerte del 90% del inoculo	FMO: Función Mínima Objetivo
CMI ₉₀ : Cocentración Mínima Inhibitoria que inhibe el crecimiento bacteriano del 90% del inoculo	FOCE: <i>first order conditional estimation</i>
C _{min} : concentración plasmática mínima	FPIA: Inmunofluorescencia de luz polarizada
Cp: concentración plasmática	FURO: Furosemida
CV: coeficiente de variación	HBPM:heparinas de bajo peso molecular
DAC: dosis acumulada	HDA: Hemorragia Digestiva Alta
DDD: Dosis Diaria Definida	HPLC: high pressure liquid chromatography
DE: desvaición típica	HR: Hazard rate (tasa de riesgo acumulada)
DGX. Digoxina	HTA: Hipertensión Arterial
DIUR:diuresis	HTO:hematocrito
DMID: Diabetes Mellitus Insulino Dependiente	IAM: Infarto Agudo de Miocardio
DMNID: Diabetes Mellitus no Insulino Dependiente	IH. Insuficiencia hepática
DOB: dobutamina	IVI: Insuficiencia Ventricular Izquierda
DOPA:dopamina	K ₁₂ :constante de distribución de compartimento central a periférico
DUR: duración tratamiento con vancomicina	K ₂₁ : constante de distribución de compartimento de periférico a central
EAP: Error absoluto medio de predicción	K _{cp} : constante de distribución de compartimento central a periférico
ECM: error cuadrático medio	K _{pc} : constante de distribución de compartimento de periférico a central
EP: error medio de predicción	K _{el} : constante de eliminación
EPA: Efecto Postantibiótico	LCR: Líquido cefalo raquídeo
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	LEUC: leucocitos
EST: estancia	LSD: Lobulo Superior Derecho
ERV: enterococos resistentes a vancomicina	MIDA: midazolam
ER: error relativo de predicción o error medio de predicción	NE: Nutrición enteral
	NEUT: Neutrófilos

NONMEM: <i>non lineal mixed effects model</i>	$T > CMI$: tiempo que la concentración sérica de un microorganismo excede la concentración mínima inhibitoria
NPEM: <i>non parametric maximum expectation model</i>	TBC: Tuberculosis
NPT: nutrición parenteral	TE: error total del ensayo
NTG: nitroglicerina	TEMP: temperatura
OCFA: Obstrucción Crónica del Flujo Aéreo	TEP: Tromboembolismo Pulmonar
OR: Odds Ratio (oportunidad relativa)	UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
PCM: peso corporal magro	UFC: Unidades Formadoras de colonias
PCR: Parada Cardiorrespiratoria	UPP: unión a proteínas plasmáticas
PCT: peso corporal total	UREA: urea
POSTHOC: <i>posterior conditional estimation technique</i>	V_c : volumen del compartimento central
PROP: propofol	VCM: vancomicina
PROT: proteínas séricas totales	V_{dss} : volumen de distribución en estado estacionario
RECM: raíz cuadrada del error cuadrático medio	VHC+: Virus de la Hepatitis C positivo
RNL: regresión no lineal	VIH+: Virus de la Inmunodeficiencia Humana positivo.
RLM: regresión lineal múltiple	V_p : volumen del compartimento periférico
RNT: ranitidina	
SBT: título bactericida sérico	
SAMR: <i>Staphylococcus aureus metilicilin resistente</i>	
SBA: actividad bactericida sérica	
SBT: títulos bactericidas séricos.	
SCN: Staphylococcus coagulasa negativos	
SCNMR: Staphylococcus coagulasa negativos metilicilin resistentes	
SDRA: Síndrome de distres respiratorio del adulto	
SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida	
SMR: <i>Staphylococcus metilicilin resistente</i>	
SNC: sistema nervioso central	
$t_{1/2\beta}$: semivida de eliminación en fase beta	