

DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA ECUACIÓN PARA LA DOSIFICACIÓN INICIAL DE VANCOMICINA EN PACIENTES ANCIANOS

Design and Validation of Equation for Vancomycin Initial Dosing in Elderly Patients

Alicia PASTOR LOZANO¹; David GARCÍA GONZÁLEZ²; Ana M.^a MARTÍN SUÁREZ³; Ramón ARDANUY ALBAJAR⁴; Juan Florencio MACÍAS NÚÑEZ⁵; M.^a Victoria CALVO HERNÁNDEZ²

C/Mateo Seonae Sobral, N°28, 6ªA. 47017, Valladolid (España)¹.

Servicio de Farmacia Complejo Asistencial Universitario de Salamanca².

Departamento Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Salamanca³.

Departamento de Estadística Facultad de Ciencias Universidad de Salamanca⁴.

Servicio de Nefrología Complejo Asistencial Universitario de Salamanca⁵.

Correo-e: aliciapastor@usal.es

RESUMEN: La población anciana precisa de un ajuste de dosis en la mayoría de fármacos, especialmente aquellos eliminados por excreción renal, como vancomicina. El valor HUGE permite diferenciar la presencia o ausencia de enfermedad renal crónica en mayores de 70 años. El objetivo de este estudio fue obtener una ecuación para la dosificación de vancomicina incorporando el valor HUGE como método predictivo de la dosis inicial de estos pacientes. La ecuación se diseñó en una primera fase con datos retrospectivos de 70 pacientes, seguida de una fase de validación retrospectiva con 40 pacientes, comparándose así la predicción de nuestra ecuación con el método PKS® basado en el aclaramiento de creatinina. Mediante regresión lineal múltiple se obtuvo la ecuación HUGE-VAN. Se recomienda administrar vancomicina cada 12 horas excepto si HUGE es mayor a 7,34 que se recomienda la administración una vez al día. Los parámetros obtenidos en la validación igualan o mejoran a los de PKS®. HUGE-VAN considera

múltiples factores de relevancia clínica y no sólo el aclaramiento estimado de creatinina, por lo que se presenta como una alternativa prometedora en la dosificación de vancomicina en mayores de 70 años.

Palabras clave: vancomicina; dosificación; anciano; HUGE.

ABSTRACT: Elderly patients have unique characteristics that make dosing drugs a necessity in many cases, especially in those excreted by renal function, as in the case of vancomycin. HUGE value is a tool for differentiating the presence or absence of chronic kidney disease in patients older than 70 years. The objective was to obtain an equation based on the HUGE value to predict the initial dose of vancomycin in patients older than 70 years. The equation was designed retrospectively in 70 patients and it was validated in 40 patients in comparison with the PKS® method (Pharmacokinetic System, Abbott) based on creatinine clearance. The submitted equation, HUGE-VAN, was obtained by multiple linear regression. It is recommended to administer vancomycin every 12 hours except that HUGE is greater than 7.34 which is recommended once daily. The values obtained in the validation phase equalize or improve PKS® method. HUGE-VAN considers multiple clinical data and not merely the estimated value of glomerular filtration rate. For this reason, HUGE-VAN is presented like a promising alternative for the vancomycin dosing in patients older than 70 years.

Key words: vancomycin; dosing; elderly; HUGE.

1. INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico glucopeptídico bactericida utilizado en el entorno hospitalario para el tratamiento de infecciones a nivel de pulmón, hueso, SNC, corazón y en caso de sepsis. Es activo frente a G+ (Staphylococcus aureus meticilin resistente (SAMR), enterococos y estreptococos) e inactivo frente a G- (Flórez *et al.*, 2008) (Aldaz *et al.*, 2011).

Sigue una farmacodinamia tiempo-dependiente y su eliminación es casi exclusivamente por filtración glomerular, pudiendo encontrarse en orina de forma inalterada más del 90% de la dosis (Flórez *et al.*, 2008) (Aldaz *et al.*, 2011).

La monitorización terapéutica de vancomicina está indicada en tratamientos intravenosos de más de cuatro días de duración. Se realiza con el objetivo de mantener las concentraciones plasmáticas dentro de un margen terapéutico estrecho

(10-40 µg/mL) y conseguir una relación Área Bajo la Curva/Concentración Mínima Inhibitoria > 400 mg.h/L. Esto permite garantizar el efecto terapéutico minimizando la nefrotoxicidad y ototoxicidad del tratamiento (Aldaz *et al.*, 2011).

Los pacientes geriátricos representan el 44,41% (INE, 2017) de los ingresos hospitalarios. A partir de los 70 años, experimentan una disminución de la filtración glomerular a un ritmo de 1,05 mL/min/año. Los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que experimentan junto con la alta comorbilidad y la gran variabilidad interindividual que presentan, justifica la necesidad de individualizar los regímenes posológicos según la función renal. Según un estudio de Guay DR *et al.* realizado en 288 pacientes hospitalizados, sin un ajuste de dosificación de vancomicina en pacientes geriátricos, se aumenta considerablemente el riesgo de nefrotoxicidad debido a la prolongación de la semivida ($t_{1/2}$) por la disminución de la función renal (Fernández de Gatta *et al.*, 2013; Turnheim, 2003; Barber *et al.*, 2016).

Hasta la fecha, las ecuaciones de estimación de función renal más conocidas y validadas en distintos grupos de población son Cockcroft-Gault (CG) y MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (Gómez, Cortés, 2009).

A pesar de que Cockcroft-Gault es una de las ecuaciones de elección, estudios recientes concluyen que podría infraestimar dicho filtrado de forma severa, concretamente en población anciana (Gómez, Cortés, 2009).

Por otro lado, la ecuación MDRD combina un conjunto de variables socio-demográficas, analíticas y nutricionales para la estimación de la función renal. (Fontseré *et al.*, 2007) Ambas fórmulas fueron comparadas en mayores de 65 años, la ecuación de CG obtuvo peores resultados que MDRD, considerándose a esta última como el nomograma de elección en la población anciana. Sin embargo, la fórmula MDRD no está suficientemente probada en mayores de 75 años, pacientes con seria comorbilidad o personas en situaciones extremas de peso, masa muscular o estado nutricional (Gómez et Cortés, 2009).

En contraposición a los métodos descritos basados en el valor de la creatinina sérica que pueden dar lugar a errores y recomendar dosis más altas de fármacos, existen fórmulas que no se basan en el cálculo de la tasa de filtrado glomerular para estimar la función renal. Es el caso del valor HUGE, basado en parámetros de fácil obtención clínica (hematocrito, urea y género). J. A. Alvarez-Gregori *et al.* muestran la mayor fiabilidad de HUGE en comparación con MDRD y CKD-EPI, especialmente en personas mayores de 70 años (Alvarez-Gregori *et al.*, 2011).

Por este motivo, en este estudio se valorará la posibilidad de introducir el valor HUGE para la predicción de dosificación de vancomicina en mayores de 70 años, en lugar de la utilización del aclaramiento de creatinina como único indicador de la función renal.

2. OBJETIVO

El objetivo del estudio consiste en el diseño y posterior validación de una ecuación que permita la dosificación de vancomicina en pacientes mayores de 70 años teniendo en cuenta el valor HUGE como método predictivo de la función renal del paciente.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La realización del estudio se llevó a cabo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca con datos retrospectivos de pacientes a los que se les había monitorizado las concentraciones séricas de vancomicina (CSV) en el año 2015 como parte del control de su tratamiento. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes mayores de 70 años, con datos de CSV correspondientes al valor mínimo del intervalo de dosificación una vez alcanzado el estado de equilibrio (CSV_{min}^{ss}). Considerando como CSV_{min}^{ss} , las CSV obtenidas en la última hora del intervalo posológico y después de al menos 4 dosis.

Los datos recogidos fueron: sexo, edad, peso, talla, creatinina, urea, hemato-crito, albúmina e historia de dosificación. No se incluyeron los pacientes con las siguientes características: menos de 4 dosis de tratamiento, historia de dosificación incompleta. Tampoco se incluyeron pacientes con valores de HUGE > 12, dado que a partir de este valor el paciente presenta insuficiencia renal terminal, recomendándose una dosis mínima de vancomicina (20mg/kg después de cada diálisis).

Se dividió la población en dos grupos:

- Grupo 1 (n=72). Diseño de la ecuación.
- Grupo 2 (n=40). Validación de la ecuación.

En ambos grupos de población se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión definidos anteriormente.

Todas las muestras se determinaron mediante inmunoensayo de inhibición turbidimétrica en el analizador Architect i1000 (Abbott Diagnostics).

A. Diseño de la ecuación

A partir de los datos recogidos de los pacientes pertenecientes al Grupo 1, definidos anteriormente, se determinó el valor HUGE mediante la siguiente ecuación:

$$HUGE=2.51-(0,26 \times \text{hematocrito}) + (0,12 \times \text{urea}) + (1,38 \text{ si varón})$$

Su interpretación consiste en que cuando se obtienen valores HUGE positivos se considera que el paciente presenta insuficiencia renal crónica y cuando se obtienen valores negativos, no la presentan (Alvarez-Gregori *et al.*, 2011).

Mediante regresión lineal múltiple, se obtuvo la ecuación que relaciona: las CSV_{min}^{ss} observadas, las dosis de mantenimiento de vancomicina administradas, el valor HUGE, la creatinina, la edad, el peso y el Índice de Masa Corporal (IMC) de los pacientes. Dicha ecuación se denominó HUGE-VAN.

El número de administraciones de vancomicina al día, introducido en la fórmula, fue calculado a partir de regresión múltiple en función del valor HUGE.

B. Validación de la ecuación

La ecuación HUGE-VAN fue evaluada en los pacientes pertenecientes al Grupo 2.

Mediante el programa SPSS 21.0 se realizó un análisis estadístico comparativo de las CSV obtenidas en cada paciente con las respectivas concentraciones estimadas por nuestro modelo (HUGE-VAN) y por el programa Abbottbase Pharmacokinetic System, PKS.

Este sistema emplea los principios de farmacocinética para el diseño y adaptación de regímenes de dosificación, permitiendo la estimación Bayesiana de parámetros farmacocinéticos individuales (Lacarelle *et al.*, 1994).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los datos demográficos y clínicos de los 112 pacientes incluidos en el estudio quedan recogidos en la tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de pacientes pertenecientes al estudio.

	Grupo 1 Diseño ecuación	Grupo 2 Validación ecuación
Pacientes (N.º)	72	40
Género (M/F)	42 (58,3%) ⁱ / 30 (41,7%)	23 (57,5%) / 17 (42,5%)
Edad (años)	80±6 (70-93) ⁱⁱ	78±7 (70-93)
Peso (kg)	70±12 (45-105)	69±14 (30-93)
Talla (cm)	165±8 (150-180)	162±9 (140-180)
Cr (mg/dL)	0,80±0,34 (0,21-1,89)	0,74±0,37 (0,18-1,83)
Urea (mg/dL)	39±22 (10-100)	39±24 (11-111)

Albúmina (g/dL)	2,6±0,5 (1,3-4,0)	2,9±0,7 (1,4-4,3)
Hematocrito (%)	32,2±4,8 (24,6-46,3)	32,5±5,3 (24,2-48,4)
Valor HUGE	-0,28±3,13 (-5,80-8,53)	-0,73±3,45 (-5,69-8,96)
Dosis diaria vancomicina (mg/día)	725±192 (400-1000)	800±211 (400-1000)
CSV _{min} (µg/mL)	14,75±5,7 (9,04-40,54)	16,99±6,1 (10,1-33,9)

ⁱ Representa el porcentaje correspondiente a la muestra.

ⁱⁱ Indica la mediana ± desviación estándar y el rango de estudio.

Abreviaturas: M: masculino; F: Femenino; Cr: creatinina sérica; CSV_{min}: Concentración mínima Sérica de Vancomicina.

A partir de los datos extraídos retrospectivamente del Grupo 1 se obtuvieron distintos modelos, entre los que se seleccionó la denominada ecuación HUGE-VAN, que se recoge a continuación:

$$\text{Dosis(mg)} = \frac{3919,17 \times \text{CSV}_{\text{ss}(\text{min})} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}\right)}{1,42^{\text{Cr}} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right) \times \text{IMC}^{0,91} \left(\frac{\text{Kg}}{\text{m}^2}\right) \times 1,05^{\text{HUGE}} \times \text{Edad}^{1,12} (\text{años}) \times 1,31 \frac{\text{Admin}}{\text{día}}} \times \text{peso (Kg)}$$

Donde: CSV_{ss min}: concentración mínima sérica de vancomicina en estado de equilibrio; Cr (Creatinina Sérica); IMC = Peso (Kg)/Talla(m²); HUGE = 2,51 - (0,26 x H) + (0,12 x U) + (1,38 si varón); H: hematocrito (%); U: concentración sérica de urea (mg/dL); Admin/día: número de administraciones al día.

En ella se consideraron los siguientes parámetros: Concentración Mínima Sérica de Vancomicina una vez alcanzado el estado de equilibrio (CSV_{ss min}), niveles de creatinina sérica, valor IMC, valor HUGE determinado por la ecuación HUGE descrita anteriormente, edad y número de administraciones al día.

El número de administraciones al día se determinó en función del valor HUGE, para valores HUGE ≥ 7,34 se recomienda administrar cada 12 horas y si HUGE < 7,34 cada 24 horas.

Una vez seleccionada la ecuación, se procedió a su validación. Esta fase se realizó a partir de las concentraciones séricas de vancomicina recogidas en los pacientes pertenecientes al Grupo 2, y las estimadas por el PKS y por HUGE-VAN. Los datos de esta comparación quedan recogidos en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación de los errores de predicción de las concentraciones de los pacientes del Grupo 2 obtenidos con la ecuación HUGE-VAN y con PKS.

Estadístico	Dif CPKS ⁽¹⁾	Dif HUGE-VAN
Media	-3,1182	-0,1245
Error Típico (Media)	1,1486	1,3313
IC(95%) L. Inf. ⁽²⁾	-5,4414	-2,8173
IC(95%) L. Sup. ⁽³⁾	-0,7951	2,5683
Varianza	52,767	70,894
Desviación típica	7,26406	8,41987
MCE ⁽⁴⁾	7,821	8,315
Mínimos	-18,33	-19,02
Máximos	15,44	20,49
EAMáx ⁽⁵⁾	18,33	20,49
EAMedio ⁽⁶⁾	6,08	6,22
Normalidad	SI	SI

Abreviaturas: PKS: Pharmacokinetic System⁽¹⁾; IC (95%) L. Inf⁽²⁾: intervalo de confianza del 95% límite inferior; IC (95%) L. Sup⁽³⁾: intervalo de confianza del 95% límite superior; MCE⁽⁴⁾: Media Cuadrática de los Errores; EAMáx⁽⁵⁾: Error Absoluto Máximo; EAMedio⁽⁶⁾: Error Absoluto Medio. Dif representa los errores de los modelos PKS y HUGE-VAN con la concentración obtenida; Dif=Concentración estimada – Concentración obtenida.

Al comparar ambos modelos, el CPKS (método PKS) con el propuesto (HUGE-VAN), lo primero que se observa es que CPKS tiende a calcular una concentración inferior a la obtenida (el error medio es – 3,1182, y el intervalo de confianza del 95% para la media de los errores es todo negativo, no contiene al 0), mientras que el nuevo modelo propuesto presenta unos errores con media prácticamente cero (– 0,1245, y el intervalo de confianza del 95% para la media de los errores contiene al 0).

Teniendo en cuenta los sesgos, la media cuadrática de los errores es de 7,821 para CPKS y 8.315 para el modelo propuesto, los máximos errores absolutos son de 18,33 para CPKS y 20,49 para el modelo propuesto, y los errores absolutos medios son 6,076 para CPKS y 6,217 para el modelo propuesto. Son valores muy similares para ambos métodos.

Dado que vancomicina es un antibiótico tiempo dependiente, la dosificación recomendada mediante HUGE-VAN sería administrar una dosis de choque de 25-30 mg/kg para obtener lo antes posible una CSV_{min}^{ss} dentro del margen tera-

péutico seguido de la dosis de mantenimiento calculada por HUGE-VAN. De esta forma se optimizarían las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico (Flórez *et al.*, 2008).

5. CONCLUSIONES

La incorporación del valor HUGE en la ecuación para dosificar vancomicina (HUGE-VAN), nos permite diferenciar la presencia de una insuficiencia renal crónica con la de un filtrado glomerular menor de 60mL/min/1,73m² propio de pacientes geriátricos.

Los resultados obtenidos en el estudio nos muestran que mientras que el modelo PKS tiende a calcular una concentración inferior a la observada, el modelo propuesto en nuestra ecuación es más centrado y prácticamente con sesgo 0. Aunque los errores máximos y absolutos medios cometidos por el modelo propuesto son ligeramente superiores a los dados por PKS.

A pesar de que HUGE-VAN se puede presentar como una ecuación compleja y con multitud de variables, la creación de aplicaciones o programas informáticos puede permitir con facilidad el cálculo de la dosis de vancomicina deseada.

La fórmula HUGE-VAN se presenta como una alternativa prometedora en la dosificación de vancomicina de pacientes mayores de 70 años, siendo necesaria una posterior validación prospectiva de la ecuación.

El valor HUGE puede suponer un factor de predicción para la dosificación de fármacos que se eliminan por vía renal en mayores de 70 años como se observa en Vancomicina y Digoxina (Martin-Suarez *et al.*, 2016).

6. BIBLIOGRAFÍA

- Aldaz A. *et al.* Monitorización de la vancomicina. En: Benito García. Manual de Rotación del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica. 1.^a ed. España: Luzán5; 2011. P. 89-100.
- Álvarez-Gregori JA, Robles NR, Mena C, Ardanuy R, Jauregui R, Macias-Nuñez JF. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *J Nutr Health Aging*. 2011 Jun;15(6):480-4.
- Barber KE., Bell AM., Stover KR., and Wagner JL. Intravenous Vancomycin Dosing in the Elderly: A Focus on Clinical Issues and Practical Application. *Drugs Aging*. 2016;33(12):845-854.
- Fernández de Gatta García MM, Martín Suárez A, Martínez Lanao J. Establecimiento de regímenes posológicos en poblaciones Especiales. En: Domenech J./Peraire C./Lanao JM. Tratado general de biofarmacia y farmacocinética. Vol. II. Madrid: Editorial Síntesis; 2013. Capítulo 10.

- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 5th ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
- Fontseré Baldellou N, Bonal i Bastons J, Romero González R. Methods for the estimation of the renal function. *Med Clin* 2007;129:513-8.
- Gómez Carracedo A, Baztán Cortés J. Renal function evaluation methods in the elderly: Reliability and clinical implications. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009;44:266-72.
- INEbase. Ine.es [Internet]. Spain: Spanish Statistical Office; 2017 [actualizado 29 Nov 2016; citado 20 Feb 2017]. Available from: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176778&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
- Lacarelle B, *et al.* Abbott PKS system: a new version for applied pharmacokinetics including Bayesian estimation. *Int J Biomed Comput.* 1994 Jun;36(1-2):127-30.
- Martin-Suarez A, García González D, Macías Núñez JF, Ardanuy Albajar R, Calvo Hernández MV. A new Method for Individualized Digoxin Dosing in Elderly Patients. *Drugs Aging.* 2016 Apr;33(4):277-84.
- Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp. Gerontol.* 2003 Aug;38(8):843-53.

