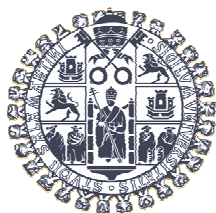


**FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**ANÁLISIS
FARMACOCINÉTICO-FARMACODINÁMICO
DE VANCOMICINA
EN PACIENTES DE UCI**

TESIS DOCTORAL

NATALIA REVILLA CUESTA

2009

**FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**ANÁLISIS
FARMACOCINÉTICO-FARMACODINÁMICO
DE VANCOMICINA
EN PACIENTES DE UCI**

Memoria que presenta **D^a. Natalia Revilla Cuesta**
para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca

Salamanca, 5 de Junio de 2009



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
FACULTAD DE FARMACIA

D^a M^a del Mar Fernández de Gatta, Profesora titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Salamanca,
D^a Ana M^a Martín Suárez, Profesora titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Salamanca.

En calidad de directoras de la Tesis Doctoral titulada “**Análisis farmacocinético/ farmacodinámico de vancomicina en pacientes de UCI**”, realizada por **D^a Natalia Revilla Cuesta**, consideran concluido el trabajo y autorizan su presentación a fin de que pueda ser defendido ante el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente certificación en Salamanca, a 12 de Junio de 2009.

Fdo. D^a M^a del Mar
Fernández de Gatta

Fdo. D^a Ana M^a
Martín Suárez

AGRADECIMIENTOS

A mi familia

Este trabajo ha sido elaborado en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca, en colaboración con el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca. Quisiera expresar mi agradecimiento a las Dras. Dña. M^a del Mar Fernández de Gatta y Dña. Ana María Martín Suárez por darme la oportunidad de llevar a cabo este trabajo de investigación, y por haberme asesorado, dirigido y ayudado en la realización del mismo desde el inicio y en todo momento, y por todo lo que de ellas he aprendido.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca, a Toyi y a D. Alfonso, por darme la oportunidad de desarrollar esta faceta de mi vida profesional. A mis compañeros residentes y adjuntos. De manera muy especial, a mis amigos y compañeros Amelia, Silvia, Pablo y Bea. Por todos los momentos compartidos, su ánimo incondicional, y estar siempre durante estos años, que son sólo el inicio de una sólida amistad. Y por los muy buenos momentos...

También quisiera agradecer su colaboración al Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario, por prestarme siempre sus conocimientos y experiencia profesional. Y al Servicio de Historias Clínicas por su predisposición, sus paseos por el pasillo y por ser tan amables.

A todos los miembros del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica: Al Dr. D. José Martínez Lanao, la Dra. Dña. María José García y la Dra. Dña. Dolores Santos-Buelga, por la ayuda que siempre me han manifestado. A Amparo Sánchez-Navarro, M^a Luisa Sayalero, Clara Isabel Colino, Francisco González, Elsa, Pepe, Glenda, M^a José, Isabel, Salvador, Cristina, etc.

A mi familia, las personas más importantes en mi vida. A mis padres, Javier y Lola, por su apoyo y por comprenderme siempre, y por su ejemplo y esfuerzo por mí y mis hermanos. A mis hermanos, Javi y Ricardo, por ser tan especiales y por la admiración y afecto que me inspiran, y por ayudarme siempre y poder contar con ellos para todo. A todos mis amigos. A Alberto, por su apoyo y su eterna paciencia, especialmente en la fase final de mi estancia en Salamanca.

A todos ellos les dedico este trabajo y les expreso mi agradecimiento.

ÍNDICE

Abreviaturas	13
I.- INTRODUCCIÓN	17
1.1.- VANCOMICINA	19
1.1.1. Estructura	20
1.1.2. Mecanismo de acción	22
1.1.3. Actividad antibacteriana	24
1.1.4. Utilización clínica	28
1.1.5. Efectos adversos	32
1.1.6. Perfil farmacocinético	34
1.1.7. Perfil farmacodinámico	42
1.2. USO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CRÍTICOS	47
1.2.1. Criterios generales de selección y uso	47
1.2.2. Uso de vancomicina en la Unidad de Cuidados Intensivos	54
1.3. FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL	61
1.3.1. Métodos para la construcción de modelos de población	64
1.3.2. Desarrollo de un modelo de población	67
1.3.3. Evaluación de un modelo de población	69
1.3.4. Métodos de dosificación basados en criterios PK/PD	74
1.4. BIBLIOGRAFÍA	79

II. OBJETIVOS	97
III. TRABAJO EXPERIMENTAL	101
3.1. Fernández de Gatta García MM, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. Intensive Care Med 2007 Feb;33(2):279-85.	103- 109
3.2. Revilla N, Martín-Suárez A, Pérez M, Martín F, Fernández de Gatta MM. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis. Enviado para su publicación a British Journal of Clinical Pharmacy.	113-140
IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	143
4.1. Análisis comparativo de los resultados obtenidos en la caracterización poblacional de vancomicina	147
4.2. Resultados relevantes no incluidos en las publicaciones	155
4.2.1. Coadministración de diuréticos	155
4.2.2. Administración de vancomicina en infusión continua	156
4.2.3. Implementación del modelo poblacional en un programa de farmacocinética clínica	159
4.3. Comparación de los resultados obtenidos en el análisis PK/PD	162
4.4. Bibliografía	167
V. CONCLUSIONES	173

ABREVIATURAS

ABC_{24h}: Área bajo la curva concentración-tiempo (24 horas)

Ab: Albúmina sérica (g/dl)

AIC: Criterio de información de Akaike

APACHE II (APII): Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Bi: Bicompartimental

CDC: Center for Disease Control and Preventions

CL: Aclaramiento (ml/min) ó (ml/min/kg)

CL_{Cr}: Aclaramiento de creatinina (ml/min) o (ml/min/kg)

C_{max}: Concentración máxima (mg/l)

C_{min}: Concentración mínima (mg/l)

CMI: Concentración mínima inhibitoria

Cr_{se}: Creatinina sérica (mg/dl)

CV: Coeficiente de variación

Da: Dalton

D: Dosis

ϵ : Error residual

EMA: European Medicines Agency

ENVIN-UCI : Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial
en UCI

EP: Errores de predicción

EPINE: Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España

ESP: Errores de predicción estandarizados

EUCAST: Comité Europeo de Evaluación de la Susceptibilidad
Antimicrobiana

FDA: Food and Drug Administration

FO: First-order estimation model
FOCE: First-order conditional estimation method
G: N-acetil glucosamina
GAM: Generalized Additive Model
GISA/ VISA: *Staphylococcus aureus* de susceptibilidad intermedia a glicopéptidos/ vancomicina
HDFAVC: Hemodiafiltración arteriovenosa continua
HDFVVC: Hemodiafiltración venovenosa continua
HFVVC: Hemofiltración venovenosa continua
HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución
IC: Intervalo de confianza
Ke: Constante de eliminación (h^{-1})
LMA: Leucemia mieloblástica aguda
Mono: Monocompartimental
MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente
MRSE: *Staphylococcus epidermidis* meticilin resistente
MSC: Model Selection Criteria
N: Ácido N-acetil murámico
NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance System
NONMEM®: Non-linear mixed effects modelling
NPSP: Pneumococos no susceptibles a penicilinas
OBJ: Mínima función objetivo
OBS: Concentraciones observadas de vancomicina (mg/l)
PD: Farmacodinámico
PK: Farmacocinético
PKS®: Abbott Pharmacokinetic System
PPC: Posterior predictive check
PRED: Concentraciones predichas de vancomicina (mg/l)
RES: Errores de predicción computados por el programa NONMEM®

SD: Desviación estándar

t: Tiempo (h)

$t_{1/2}$: Semivida de eliminación (h)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

V: Volumen de distribución (l)

VRE: Enterococos resistentes a vancomicina

VRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina

WRES: Errores de predicción estandarizados computados por el programa NONMEM®

ω = Variabilidad interindividual

1-INTRODUCCIÓN

1.1.- VANCOMICINA

Los antibióticos glucopéptidos son moléculas de estructura compleja que actúan sobre la pared bacteriana principalmente inhibiendo la síntesis del peptidoglicano. Se han empleado desde hace casi 50 años, fundamentalmente para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes Gram(+), especialmente en el entorno hospitalario. Sus principales representantes en clínica son vancomicina y teicoplanina.

Vancomicina es un antibiótico natural aislado por primera vez en 1956 en una muestra de suelo procedente de Borneo a partir de cepas de *Streptomyces orientalis*. Los cultivos de fermentación de este microorganismo resultaron ser bactericidas frente a cepas de estafilococos y otras bacterias Gram(+). Se etiquetó como Compuesto 05865, y posteriormente se le dio el nombre genérico de vancomicina, derivado de la palabra inglesa “vanquish” (vencer). En un principio el preparado contenía un alto porcentaje de impurezas, con un aspecto de color marrón (se le llamaba “barro del Mississippi”). La mejora en las técnicas de purificación, utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en 1985, permitió reducir los efectos adversos asociados inicialmente a la administración del antibiótico¹.

Vancomicina, desde su aprobación por la FDA en 1958, cubrió el vacío terapéutico existente hasta entonces para el tratamiento de infecciones por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina. La aparición de β -lactámicos resistentes a penicilinasas como meticilina,

seguida por cefalosporinas y lincomicina, relegó su uso a un segundo plano. Dos acontecimientos hicieron que a partir de los años 80 se revalorizara el uso de vancomicina:

- Su introducción para el tratamiento de la enterocolitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* y *S. aureus*, aunque ello ha sido en parte responsable de la aparición de enterococos resistentes a vancomicina (VRE).
- La aparición de cepas de patógenos resistentes a otros antimicrobianos (Staphylococcus resistentes a meticilina (MRSA)^{2,3}, *Streptococcus pneumoniae* penicilin resistente).

De hecho, durante más de 4 décadas vancomicina ha mantenido un lugar indiscutible en la antibioterapia intrahospitalaria por su actividad consistente frente a la mayoría de gérmenes Gram(+) y porque la aparición de resistencias entre los mismos era, hasta hace poco tiempo, un hecho esporádico³⁻⁷.

1.1.1- Estructura

La estructura química completa de vancomicina fue identificada con estudios de difracción de rayos X en 1978 tras varios años de investigación⁸. Se trata de un compuesto polipeptídico (Figura 1-1) de peso molecular (1448 Da) muy superior al de otros antibióticos. Su fórmula empírica es $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$.

Vancomicina es un glicopéptido tricíclico con dos unidades de β -hidroxiclorotirosina, tres anillos de fenilglicina sustituidos y la amida del

ácido aspártico (N-metil-leucina); tres anillos aromáticos y un disacárido formado por una molécula de glucosa y un aminoazúcar, la vancosamina.

La presencia de estos grupos funcionales ionizables se relaciona con dos características químicas del antibiótico: su capacidad para unirse a iones metálicos y para formar complejos con ciertas secuencias de aminoácidos terminales de péptidos bacterianos presentes en la pared celular.

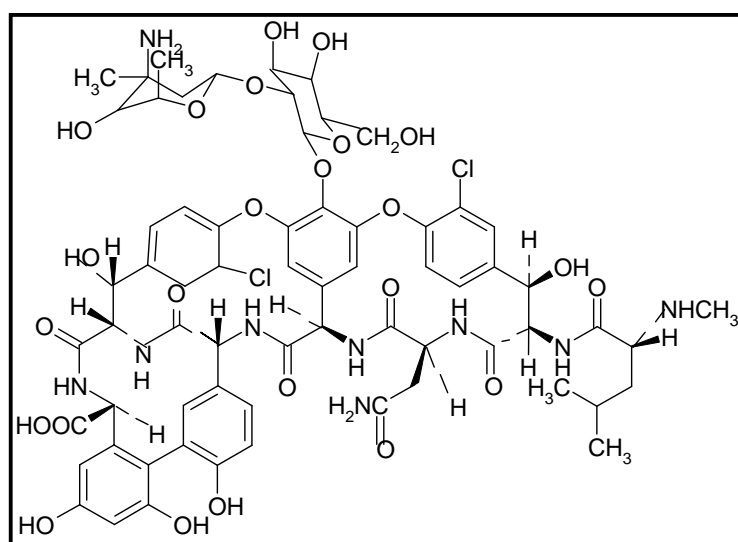


Figura 1-1.- Estructura de vancomicina⁸.

Vancomicina es relativamente insoluble en disolventes orgánicos, y moderadamente soluble en metanol. El polvo seco se presenta comercialmente en forma de sal clorhidrato. Se reconstituye generalmente con agua estéril y se diluye con glucosa al 5% o cloruro sódico 0,9%. Las soluciones de vancomicina clorhidrato al 5% en agua tienen un pH ácido (2,5-4,5). La solubilidad acuosa depende del pH; es muy soluble a pH 4, y disminuye su solubilidad a medida que el pH

aumenta, alcanzando un mínimo a pH 7, en cuyo punto la carga molecular es cero⁹.

1.1.2.- Mecanismo de acción

El antibiótico inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Este bloqueo se debe a su capacidad de unión con las terminaciones peptídicas del mucopéptido de la pared, impidiendo a nivel extracelular el proceso de polimerización final del peptidoglicano.

La pared celular bacteriana está compuesta principalmente por peptidoglicano (también denominado mureína o mucopéptido). Es una cubierta rígida exclusiva del mundo bacteriano que da forma, protección y consistencia a la célula. El peptidoglicano es un biopolímero compuesto por unidades alternativas de los monosacáridos ácido N-acetil murámico (M) y N-acetil glucosamina (G). A cada residuo de M va unido un pentapéptido. El proceso de síntesis transcurre básicamente en tres pasos:

1. Síntesis de precursores citosólicos, formados por pentapéptidos unidos a un disacárido (G-M).
2. Acoplamiento de estos precursores a un transportador lipídico, y transferencia de la molécula anfifílica resultante a la superficie de la membrana.
3. Reticulación entre precursores individuales por reacciones de transpeptidación y transglicosilación, acompañadas por la liberación del transportador lipídico.

Al ser vancomicina un glicopéptido actúa como un análogo estructural para la glicopéptido-sintetasa. Se une fuertemente (a través de puentes de H) a los dos residuos terminales D-alanina del pentapéptido, interfiriendo en las reacciones de transglicosilación y transpeptidación, y por tanto en el ensamblaje del peptidoglicano¹⁰ (Figura 1-2).

Este mecanismo de acción de vancomicina requiere el acceso de la molécula completa, de elevado peso molecular, a la superficie del peptidoglicano en formación, lo cual explica su especificidad sobre bacterias Gram(+). El peptidoglicano de las bacterias Gram(-) está protegido por una membrana externa de lipopolisacárido impermeable a moléculas complejas como los glucopéptidos.

Presenta además otro mecanismo de acción complementario que contribuye a la interacción entre el glicopéptido y el terminal peptídico D-Ala-D-Ala, y es la formación de homodímeros entre las moléculas de glicopéptido, confiriendo una rigidez estructural que interfiere estéricamente en la prolongación de la cadena de peptidoglicano.

El antibiótico también altera la permeabilidad de la membrana celular e impide la correcta síntesis del RNA.

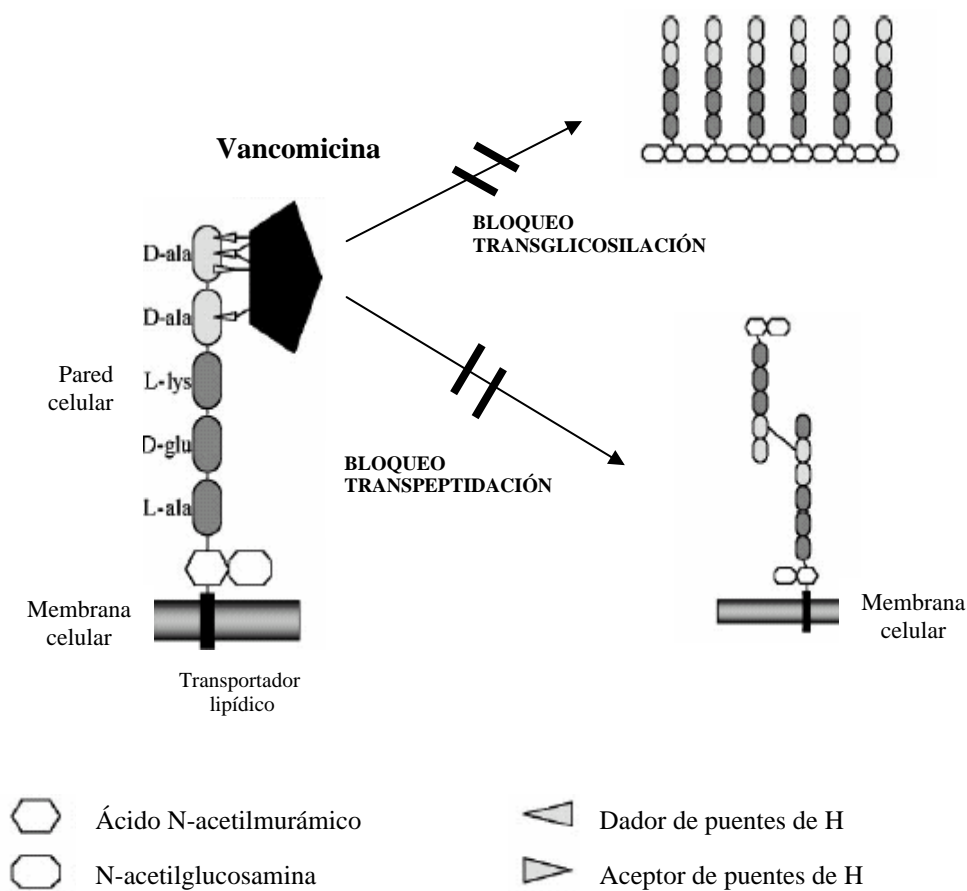


Figura 1-2.- Mecanismo de acción de vancomicina¹¹.

1.1.3.- Actividad antibacteriana

Aunque prácticamente todos los microorganismos Gram(+), aerobios y anaerobios, son sensibles a vancomicina, el antibiótico no posee actividad significativa frente a Gram(-), a excepción de algunas cepas de *Neisseria Gonorrhoeae*. Se comporta como un antibiótico

bactericida, excepto para enterococos, para los cuales actúa como bacteriostático.

Entre los microorganismos sensibles a vancomicina se incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, frente a los cuales es bactericida a concentraciones inferiores a 5 mg/l. Se muestra como agente bacteriostático frente a *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* (CMI>50 mg/l). Otras bacterias sensibles son *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium* spp, *Listeria* spp, *Neisseria* spp, *Bacillus* spp, *Actinomyces* spp y especies de anaerobios como *Clostridium difficile*, *Peptococcus* spp y *Peptostreptococcus* spp.

Vancomicina es eficaz frente a *Staphylococcus aureus*, ya sean cepas sensibles a meticilina o meticilín-resistentes. Sin duda se trata del patógeno más problemático, responsable de distintos tipos de infecciones que incluyen neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, endocarditis y meningitis. En el entorno hospitalario se asocia con infecciones quirúrgicas y es una de las causas fundamentales de bacteriemias especialmente en pacientes críticos, como consecuencia del uso de catéteres intravasculares⁷.

Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para vancomicina frente a diferentes microorganismos varían en un amplio rango (0,25-256 mg/l). Existe una base de datos de uso público (www.eucast.org¹²) donde se recoge la distribución de CMI establecida para diferentes antibióticos en función de cada microorganismo. En la figura 1-3 se muestra un ejemplo para vancomicina. Esta información procede de organizaciones, comités nacionales, industria farmacéutica,

proyectos de investigación y centros de vigilancia de resistencia antibiótica.

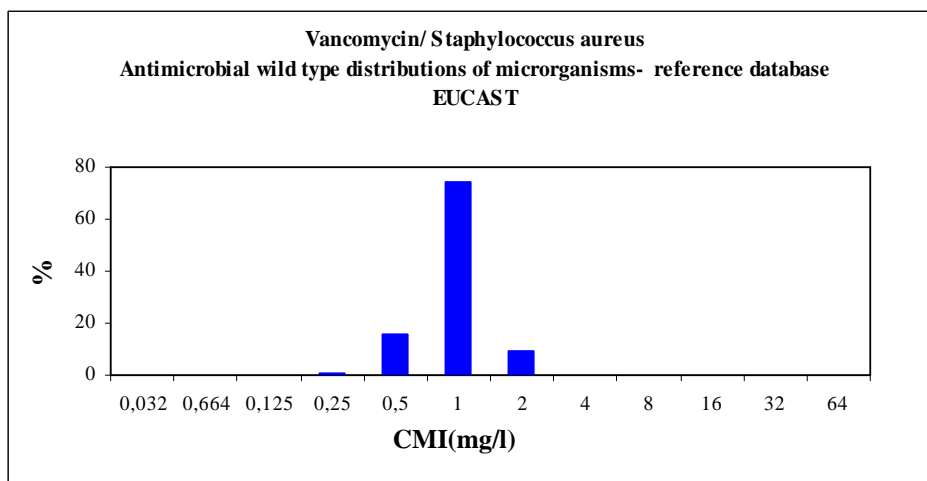


Figura I.3.- Ejemplo de distribución de CMI de *Staphylococcus aureus* para vancomicina en la base de datos de EUCAST.

En la tabla 1-1 aparecen algunas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de vancomicina y teicoplanina frente a distintos microorganismos.

MICROORGANISMO	CMI ₅₀ (mg/l) VANCOMICINA	CMI ₅₀ (mg/l) TEICOPLANINA
<i>Staphylococcus aureus</i>		
metilicilín susceptible	0,25-2	0,125-4
metilicilín resistente (MRSA) ¹³		0,06-8
vancomicina-susceptible	≤2	
vancomicina-intermedio (VISA)	4-8	8-32
vancomicina-resistente	≥16	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
metilicilín susceptible	0,25-4	≤0,12-8
metilicilín resistente	8	0,5-16
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
metilicilín susceptible	0,25-2	≤0,03-16
metilicilín resistente	0,5-4	0,512-16
Otros <i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)		
metilicilín susceptibles	0,25-4	≤0,12-32
metilicilín resistentes	0,25-8	0,06-64
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,25-5	≤0,03-0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
penicilín susceptible	0,06-0,5	≤0,01-0,25
penicilín resistente	0,06-1	≤0,01-0,25
<i>Streptococcus viridans</i>		
penicilín susceptible	0,12-1	≤0,01-0,25
penicilín resistente	0,25-1	≤0,12-32
β-hemolítico	0,25-1	≤0,12-25
Enterococcus sp.		
vancomicina susceptible	≤0,01-4	≤0,012-8
Van A	64->256	32->256
Van B	8-128	0,125-0,5
Van C	4-16	0,125-4
<i>Bacillus</i> sp.	<0,12-1	≤0,12-4
<i>Corynebacterium</i> sp.	0,25-0,5	≤0,12-1
<i>Listeria</i> sp.	0,25-2	0,06-0,25
<i>Clostridium difficile</i>	0,5-4	0,064-0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,025-4	0,064-4

Tabla 1-1.- Concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de glicopéptidos para diversos microorganismos^{10,14}.

1.1.4.- Utilización clínica

Vancomicina se usó inicialmente en clínica como tratamiento antibiótico de primera línea frente a la mayoría de los gérmenes Gram(+). Su empleo quedó relegado a un segundo plano por algunos efectos secundarios y el descubrimiento de meticilina y otras penicilinas antiestafilocócicas. Durante 20 años se utilizó principalmente para el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves en pacientes con alergia a penicilinas, y administrándose con precaución debido a su toxicidad. La emergencia posterior de estafilococos resistentes a meticilina, la nueva formulación del antibiótico, sin impurezas responsables en gran parte de sus efectos tóxicos y la prominencia de estafilococos como agente etiológico de infecciones nosocomiales promovieron un incremento del uso de vancomicina, que conllevó a la creciente aparición de resistencias al antibiótico, como se muestra en la figura 1-4. En primer lugar fueron los enterococos en 1988, y a partir de 1996, los estafilococos con susceptibilidad intermedia a glicopéptidos (GISA). Este hecho ha llevado a limitar su uso a aquellas situaciones clínicas en las que no existe una alternativa mejor, considerándose en la actualidad un antibiótico de uso restringido.

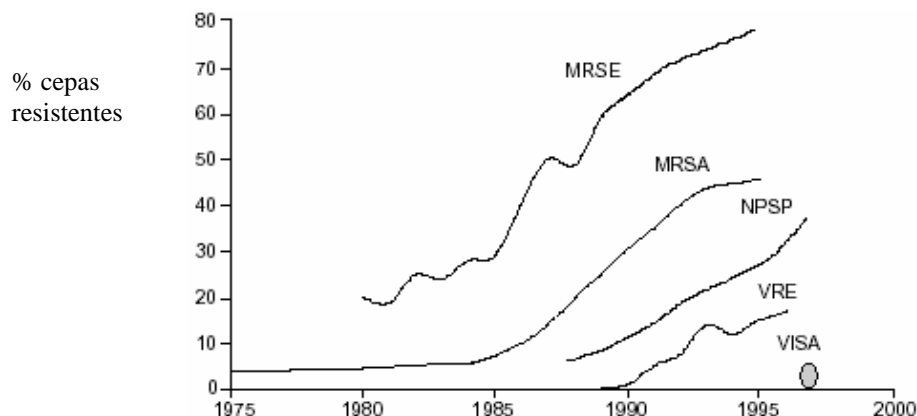


Figura 1-4.- Resistencia antimicrobiana entre microorganismos Gram(+) en USA. MRSE= *Staphylococcus epidermidis* meticilin resistente; MRSA= *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina; NPSP= Pneumococos no susceptibles a penicilinas; VRE= *Enterococcus* resistentes a vancomicina; GISA= *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad intermedia a glicopéptidos.

El Comité Consultivo del CDC (Center for Disease Control and Preventions) en USA reconoció en 1995 la necesidad de desarrollar una serie de medidas para prevenir la difusión de resistencias a este antibiótico¹⁵. Dichas recomendaciones han sido adoptadas con modificaciones en la mayoría de los países y especifican^{16,17}:

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

A.1. Tratamiento:

1. Infecciones graves debidas a microorganismos Gram(+) resistentes a β -lactámicos (los β -lactámicos poseen mayor efecto bactericida que vancomicina frente a Gram (+)).

2. Infecciones causadas por microorganismos Gram(+) en pacientes con alergia grave a antibióticos β -lactámicos.
3. Pacientes con colitis pseudomembranosa que no responde a metronidazol o que es especialmente grave.

A.2. Profilaxis:

1. Endocarditis por procedimientos invasivos en pacientes con alto riesgo de infección.
2. Cirugía mayor si conlleva implantación de material protésico (válvulas cardíacas, prótesis total de cadera) en instituciones con elevada incidencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) o *Streptococcus epidermis* resistentes a meticilina. (Una dosis única administrada antes de la cirugía es suficiente a menos que la operación dure más de 6 horas, en cuyo caso la dosis debería repetirse. La profilaxis deberá ser interrumpida después de un máximo de 2 dosis).

B. Situaciones en las que el uso de vancomicina es inapropiado:

1. Profilaxis quirúrgica rutinaria, excepto en pacientes sin alergia grave a antibióticos β -lactámicos.
2. Terapia empírica en pacientes con neutropenia febril, y sin gran evidencia de infección por microorganismos Gram(+) (Ej: presencia de catéter intravenoso).
3. Tratamiento en respuesta a un único cultivo positivo para estafilococos coagulasa(-), si otros cultivos son negativos.
4. Tratamiento primario de colitis pseudomembranosa.
5. Profilaxis rutinaria en neonatos de bajo peso.

6. Profilaxis rutinaria en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis.
7. Tratamiento empírico sin gran evidencia de la existencia de microorganismos Gram(+) resistentes a β -lactámicos en el entorno hospitalario.
8. Profilaxis sistémica o local de infecciones por catéteres (periféricos o centrales).
9. Descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal.
10. Erradicación de la colonización por MRSA.
11. Continuación del tratamiento cuando los cultivos son positivos para microorganismos susceptibles a β -lactámicos o no tratados generalmente con vancomicina.

Aparte del tratamiento de infecciones por MRSA documentadas e infecciones producidas por estafilococos resistentes o sensibles a meticilina en pacientes alérgicos a β -lactámicos, la terapia empírica con vancomicina se limita a infecciones serias en pacientes inmunodeprimidos cuando exista una alta prevalencia de MRSA, o en infecciones serias asociadas a catéteres, válvulas, prótesis, etc.

A pesar de la implantación de estos criterios, el uso empírico en ausencia de cultivos y test de sensibilidad sigue siendo la causa fundamental del uso inadecuado de este antibiótico¹⁸.

1.1.5.- Efectos adversos

A. *Relacionados con la velocidad de perfusión*

Las mejoras introducidas en las técnicas de purificación para obtener vancomicina permitieron disminuir la incidencia de efectos tóxicos, relacionados en parte con las impurezas existentes en la presentación inicial. Pese a ello, la administración de vancomicina sigue relacionándose con la aparición de ciertos efectos adversos graves:

Síndrome de “hombre rojo” o **“cuello rojo”**, que consiste en un enrojecimiento eritematoso acompañado de prurito y que afecta a la cara, cuello y parte superior del torso. Ocasionalmente, se acompaña de hipotensión y angioedema¹⁹. También se puede dar un ataque agudo de dolor músculo-esquelético de los músculos paraespinales. Estas manifestaciones son atribuidas a una liberación de histamina y se observan especialmente con una velocidad de infusión excesiva y con soluciones concentradas del fármaco²⁰. Se pueden prevenir administrando vancomicina durante un mínimo de 60 minutos en una solución diluida.

Otros efectos adversos importantes, con un mecanismo idiosincrásico o de tipo inmune, son tromboflebitis (13%)^{19,21}, neutropenia reversible (1-2%)^{22,23}, dermatitis bullosa^{24,25} y necrosis tóxica epidérmica²⁶⁻²⁸.

B. Relacionados con la dosis

Los dos efectos adversos más serios de vancomicina relacionados con la dosis son ototoxicidad y nefrotoxicidad.

La **ototoxicidad** es debida a un daño directo sobre el nervio auditivo y es un proceso irreversible. La administración de vancomicina se ha relacionado con pérdida de audición, tinnitus o vértigos. Sin embargo es difícil de evaluar, ya que no es frecuente realizar pruebas audiométricas basales a los pacientes, y es habitual el uso concomitante de otros fármacos ototóxicos como aminoglucósidos o eritromicina, lo que dificulta el establecimiento de una relación causa-efecto. En un estudio que evaluó este efecto en ausencia de otros fármacos ototóxicos, no hubo evidencias de toxicidad auditiva en ninguno de los pacientes. Se llevó a cabo en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria, y se realizaron pruebas audiométricas antes y durante el tratamiento (a los 6 y 10 días)²⁹.

La **nefrotoxicidad** se define generalmente como un descenso de al menos el 20% del aclaramiento de creatinina (CL_{Cr}) basal. El mecanismo de la nefrotoxicidad de vancomicina no ha sido claramente definido y en la mayoría de los casos es autolimitada y reversible. Parece existir un aumento en su incidencia con el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos como los aminoglucósidos^{30,31}, así como con la presencia de concentraciones altas, especialmente las mínimas, del antibiótico³². Según un metanálisis³³ que analizó los datos de 544 pacientes, vancomicina administrada sin otros fármacos nefrotóxicos produjo toxicidad renal en un 10,7% de los casos. Datos procedentes de estudios en los que se administró conjuntamente con aminoglucósidos^{34,35} elevan esta cifra a 22-35%.

Aunque muchos estudios señalan una clara relación entre concentraciones séricas elevadas de vancomicina y daño renal, muchos de ellos son retrospectivos, y con gran controversia al establecer los criterios de nefrotoxicidad. 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 10 mg/l^{35,36}, otros con C_{min} >20 mg/l³⁷, y algunos incluso con concentraciones entre 30-65 mg/l³⁴. El riesgo potencial de causar nefrotoxicidad se estima inferior al 5%^{34,35}, pero si se asocia a aminoglucósidos potencia los efectos nefrotóxicos de éstos 3-4 veces.

1.1.6.- Perfil farmacocinético

El tratamiento de infecciones sistémicas con vancomicina requiere la administración intravenosa del fármaco, habitualmente en forma de infusión intermitente, dada su mínima absorción oral³⁸. Por ello, esta última vía sólo se usa para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa. Recientemente se ha administrado también por vía intraventricular^{39,40} e inhalada^{41,42}.

La evolución de las concentraciones séricas de vancomicina en función del tiempo después de su administración intravenosa ha sido descrita utilizando diversos modelos farmacocinéticos, siendo el más adecuado el modelo tricompartmental. En este caso, pueden distinguirse en el perfil cinético 3 fases⁴³: una fase de distribución rápida inicial

(semivida ($t_{1/2 \pi}$) de 4 a 7 minutos), una segunda fase de distribución intermedia con un valor de $t_{1/2 \alpha}$ entre 30 y 60 minutos y por último, una fase terminal de eliminación ($t_{1/2 \beta}$) de duración variable (entre 6 y 12 horas) y dependiente del funcionalismo renal del paciente. En pacientes con insuficiencia renal la fase inicial puede no ser apreciada. La duración de la segunda fase no se ve modificada por la disfunción renal, mientras que la duración de la fase terminal se incrementa proporcionalmente al descenso del aclaramiento de creatinina (CL_{Cr}). En ciertas ocasiones y en algunos pacientes, el modelo bicompartimental puede ser válido, apreciándose entonces una sola fase de distribución y otra de eliminación. Finalmente y sobre todo en clínica, se ha utilizado un modelo sencillo, monocompartimental, para describir la evolución temporal de la concentración de vancomicina en el organismo, en cuyo caso se admite sólo la existencia de procesos de eliminación. En cualquier caso, el descenso inicial y acusado en las concentraciones de vancomicina, observable tras el fin de la infusión, es debido a los procesos de distribución⁴⁴.

Vancomicina se distribuye en un volumen igual o superior al del agua corporal total, presentando valores de volumen aparente de distribución (V) entre 0,4 y 1 l/kg. El volumen del compartimento central (V_c) representa un 10-15% del volumen total ($V_c = 0,1 - 0,15$ l/kg) y es próximo al volumen sanguíneo⁴⁴. Estos valores son compatibles con una adecuada penetración y acceso a la mayoría de fluidos y tejidos del organismo (sinovial, ascítico, pericárdico, pleural). No obstante, las concentraciones obtenidas son muy variables y dependen en gran medida del grado de inflamación⁴³. Los estudios realizados en pacientes sobre la distribución de vancomicina encuentran concentraciones tisulares por lo

general superiores a la CMI de los patógenos implicados, aunque considerablemente inferiores a las existentes en sangre⁴⁵⁻⁴⁹.

La penetración de vancomicina al fluido cerebroespinal se ve favorecida en presencia de inflamación meníngea, pero la variabilidad de las concentraciones obtenidas y los valores de CMI que se deben alcanzar suponen la necesidad de administración intraventricular o intratecal en el caso de infecciones del Sistema Nervioso Central. También es muy variable el acceso de vancomicina al tejido pulmonar⁴³, lo que ha promovido su empleo por vía inhalatoria.

Vancomicina se une de forma moderada a proteínas plasmáticas, siendo el porcentaje medio de unión en torno al 40-50%, aunque algunos estudios en pacientes han encontrado un porcentaje inferior (20-30%)⁵⁰. Las correlaciones establecidas entre el porcentaje de unión y diversas proteínas plasmáticas, indican que la α 1-glicoproteína sería la proteína responsable en mayor grado de las variaciones observadas en el grado de unión a proteínas para vancomicina⁵¹.

La eliminación de vancomicina del organismo se produce fundamentalmente mediante procesos de excreción renal, de modo que el 90% de la dosis se excreta inalterada en las primeras 24 horas tras su administración. La filtración glomerular es el principal mecanismo de excreción renal, aunque la secreción tubular también contribuye a su eliminación renal⁵².

Aunque los mecanismos no renales de eliminación de vancomicina no están muy claros, el aclaramiento hepático parece

contribuir en este proceso. En los pacientes con fallo renal agudo no oligúrico se preserva la eliminación de vancomicina, y su aclaramiento total (CL) presenta valores alrededor de 15 ml/min. A medida que el fallo renal progresa, el valor del aclaramiento no renal disminuye hasta situarse en los valores de aclaramiento no renal de pacientes con insuficiencia renal crónica (CL \approx 5-6 ml/min). La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) parece ser más prolongada en pacientes con insuficiencia hepática, y se ha detectado la presencia de vancomicina en heces o bilis. No obstante, datos procedentes de algunos estudios demuestran que el aclaramiento no se ve modificado por la insuficiencia hepática en pacientes con función renal normal^{53,54}. En cualquier caso la contribución de los mecanismos no renales a la eliminación total de vancomicina es pequeña (5-10%)⁵⁵. De hecho, son numerosos los estudios que a pesar de la variabilidad interindividual, han encontrado correlaciones lineales significativas entre el CL de vancomicina y el CL_{Cr} (aclaramiento de creatinina) para diversas poblaciones de pacientes. De estos datos se deduce que el 77–85% de la variabilidad en el CL de vancomicina puede ser explicada por cambios en el funcionalismo renal del paciente⁵⁶. Así, la estimación del funcionalismo renal es el mejor criterio para predecir el comportamiento cinético de vancomicina.

El comportamiento cinético de vancomicina puede verse modificado por diferentes **factores fisiopatológicos o clínicos**.

Respecto a la influencia de factores de tipo fisiológico, la **edad** es el más importante, y es la población pediátrica la que muestra modificaciones más significativas.

En neonatos existe una relación entre el CL de vancomicina y la edad postnatal, gestacional y postmenstrual⁵⁷. Se ha indicado que los cambios observados son un reflejo de las modificaciones en el funcionalismo renal como consecuencia del proceso de maduración biológica⁵⁸. Sin embargo, no parecen existir modificaciones en los procesos de distribución dependientes de la edad en la población pediátrica. Por el contrario, en los pacientes geriátricos se han señalado modificaciones tanto en la distribución como en la eliminación, y los cambios observados no guardan una relación tan clara con el funcionalismo renal. Así, en los ancianos por lo general, tanto el V como la $t_{1/2}$ aumentan mientras que disminuye el CL. Estos cambios sugieren unas necesidades de dosificación inferiores en esta población³⁸.

Con relación al **sexo** se ha establecido que las mujeres presentan valores de V superiores a los de los hombres, siendo la diferencia más acusada en el caso de mujeres obesas. Estos datos sugieren que la distribución o acceso de vancomicina a la grasa es mayor en el sexo femenino.

Se ha establecido la influencia de la **obesidad** en el comportamiento cinético de este antibiótico, señalándose un aumento en el V y en el CL de vancomicina, más acusados cuanto mayor es el grado de sobrepeso. Debe señalarse que el peso corporal real del paciente guarda una mejor correlación con los parámetros cinéticos que el ideal, y por ello parece el más adecuado a efectos de dosificación^{59,60}.

Apenas existen datos sobre alteraciones cinéticas inducidas por el **embarazo**. No obstante, los datos disponibles apuntan a un incremento

significativo tanto del CL como del V del fármaco, así como de su acceso a los fluidos fetales⁶¹.

Estudios realizados con poblaciones numerosas de pacientes han permitido identificar y cuantificar la influencia de diversos factores fisiológicos sobre los parámetros cinéticos de vancomicina⁶². Estos datos confirman la influencia de la edad, funcionalismo renal y peso sobre el CL de vancomicina, lo que resulta lógico; sin embargo, más sorprendente es la influencia de la edad, el peso e incluso el sexo sobre el V. Aunque estos factores conjuntamente explican, como máximo, el 50-55% de la variabilidad en éste parámetro, debe considerarse que habitualmente los diversos criterios de dosificación de vancomicina asumen un valor homogéneo de V que, en realidad, no lo es tanto. Así, en el estudio realizado en un mayor número de pacientes dicho parámetro presentó valores entre 0,58 y 1,17 l/kg⁶².

En los últimos años se han descrito alteraciones fundamentalmente a nivel de la eliminación de vancomicina en algunas poblaciones de pacientes como quemados, pacientes críticos y oncológicos^{63,64} e incluso diabéticos⁶⁵.

La **insuficiencia renal** es el proceso patológico con mayor repercusión clínica en la cinética de este fármaco³⁸, ya que la filtración glomerular es el principal determinante del CL de vancomicina. En pacientes con insuficiencia renal se produce un aumento notable en la $t_{1/2}$ y un acusado descenso en el CL a medida que se deteriora el funcionalismo renal. Así en pacientes con insuficiencia renal crónica el valor de $t_{1/2}$ puede ser incluso de 6-7 días⁶⁶. El grado de descenso tanto en el CL como en la K_e (constante de eliminación) puede ser

cuantificado a priori mediante diversas ecuaciones. La tabla 1-2 recoge algunas de estas ecuaciones correspondientes a un modelo monocompartimental publicadas para este antibiótico, junto con datos relativos al valor de V.

Autor	Velocidad de eliminación (h⁻¹)/ Aclaramiento (ml/min)	V. distribución (l/kg)
Matzke ³⁸ (variación)	Ke = 0,009 + (CL _{Cr} *0,0022)	V = 0,9
Moellering ⁶⁷	Ke = 0,074 + [CrCl(ml/min/kg)*0,08]	V = 0,9
Birt ⁶⁸	Ke = 0,0726 + (CrCl*0,000545)	V = 0,54
Herist ⁶⁹	Ke = 0,0044 + (CL _{Cr} *0,00083)	V = 0,7
Ambrose ⁷⁰	CL = CL _{Cr} *0,65	V = 0,7
Lee ⁷¹	CL = CL _{Cr} *0,9	V = 0,7
Matzke ³⁸	CL = 3,66+(CL _{Cr} *0,689)	V = 0,9
Abbottbase ⁷²	CL (l/h) = 0,05+(CL _{Cr} *0,75)	V = 0,65
Rodvold ⁷³	CL = 15,7+(CL _{Cr} *0,79)	V = 0,59
Burton ⁷⁴	CL = 0,04+(CL _{Cr} *0,0075)	V = 0,47

Tabla 1-2.- Ecuaciones representativas de los parámetros farmacocinéticos de vancomicina correspondientes al modelo monocompartimental (adaptada de www.Rxkinetics.com⁷⁵). Ke: Constante de velocidad de eliminación (h⁻¹); CL: Aclaramiento (ml/min); V: Volumen de distribución (l/kg).

En los pacientes con insuficiencia renal, a pesar de la variabilidad interindividual, también se han establecido relaciones lineales entre el CL de vancomicina y el CL_{Cr}, lo que ha permitido el desarrollo de nomogramas y otros criterios de dosificación “a priori” específicos para esta población. Aunque no se han señalado modificaciones en la distribución de vancomicina en pacientes con insuficiencia renal, el valor del V en los mismos tiende a ser ligeramente más alto.

Las distintas técnicas de diálisis no afectan significativamente a la cinética de vancomicina, excepto porque suponen un incremento adicional en el CL⁷⁶, cuya magnitud depende tanto de la técnica en sí misma como de las condiciones metodológicas en las que se utilice^{77,78}.

La Tabla 1-3 muestra los valores de CL y $t_{1/2}$ de vancomicina para distintos tipos de funcionalismo renal y diferentes técnicas de depuración.

FUNCIÓN RENAL	CL (ml/min)		$t_{1/2}$ (h)	
	Valor medio	IC 95%	Valor medio	IC 95%
Normal ⁷⁹	100,7	91,1-110,5	6,7	6,1-7,4
Anúrico ⁷⁹	5,7	4,8-7,0	137,8	124,4-159,4
Hemodiálisis intermitente (alta eficiencia) ⁷⁶	93,4	56,3-130,5	77,1	39,3-114,9
Hemodiálisis intermitente (membranas alta permeabilidad) ⁸⁰	45,0	35,0-55,0	0,47 ($t_{1/2\alpha}$) 114,0 ($t_{1/2\beta}$)	0,18-0,63 24,0-204,0
Hemofiltración venovenosa continua (HFVVC) ⁸¹	58,1 (1 ^{er} día) 6,3 (16 ^o día)		5,7 (1 ^{er} día) 33,3 (16 ^o día)	
Hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC) ⁸²	30,0	36,7-23,3	15,6	6,9-24,3
Hemodiafiltración arteriovenosa continua (HDFAVC) ⁸³	10,5	6,04-15,0		
Diálisis peritoneal continua ⁸⁴	7,4	5,4-9,4	62,8	29,8-95,8
Diálisis diaria de larga duración ⁷⁸ (8 y 24h)	35,0-63,3 (8h) 6,7 (24h)		11,2 (8h) 43,1 (24h)	

Tabla 1-3.- Valores de CL y $t_{1/2}$ de vancomicina para distintos tipos de función renal y técnicas de depuración. CL: aclaramiento; $t_{1/2}$: semivida de eliminación; $t_{1/2\alpha}$: semivida de la fase de distribución; $t_{1/2\beta}$: semivida de la fase terminal de eliminación; IC: intervalo de confianza.

1.1.7.- Perfil farmacodinámico

El éxito de un tratamiento antibiótico está determinado por las complejas interacciones que se establecen entre el fármaco, el agente patógeno, el lugar de la infección y el huésped. En una situación clínica determinada, las características fundamentales de estos 4 factores deben ser consideradas para la selección tanto del antibiótico apropiado como de la dosis correcta, como muestra la figura 1-5.

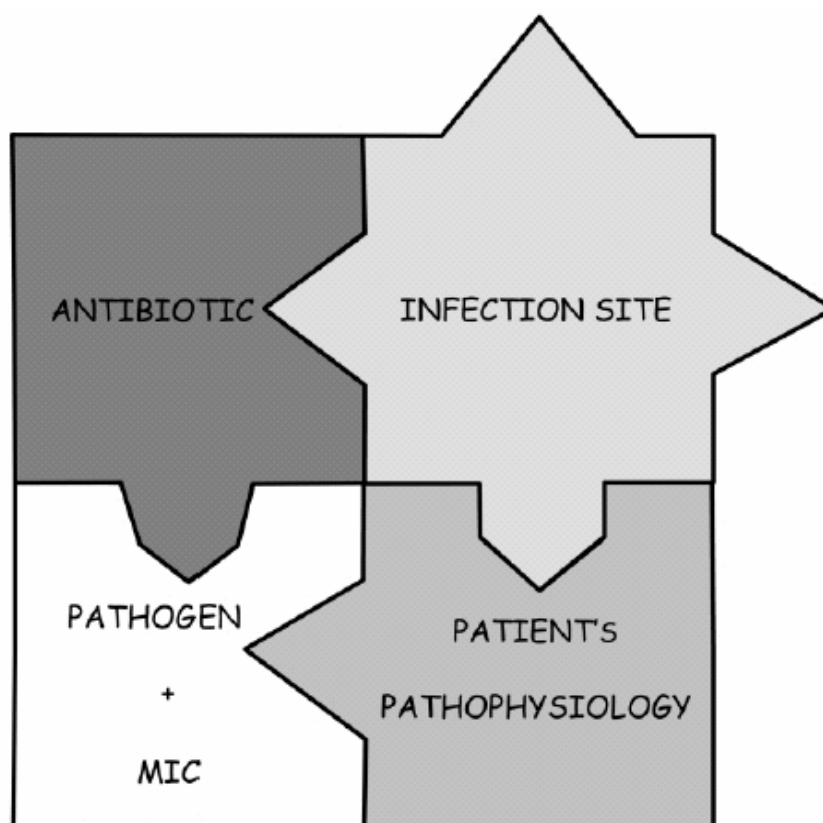
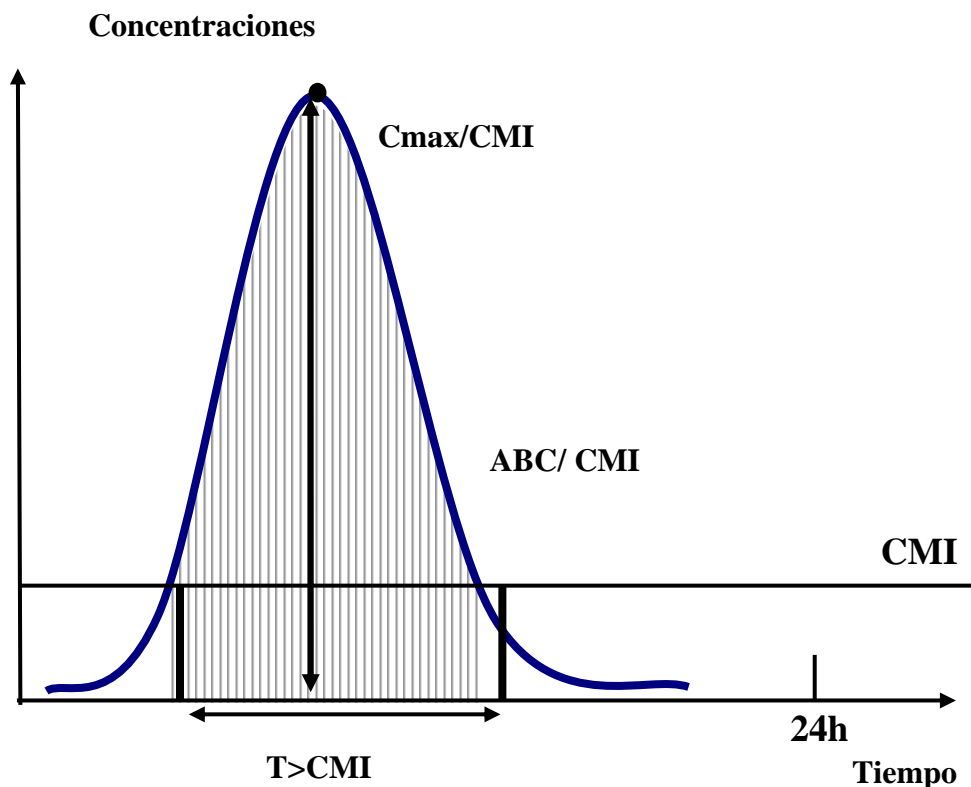


Figura 1-5. Interrelación entre los 4 factores clave para asegurar el éxito del tratamiento antibiótico y prevenir la aparición de resistencias en pacientes críticos (Adaptada de Pea⁸⁵).

Históricamente, la CMI o menor concentración del antibiótico que inhibe completamente el crecimiento de un microorganismo *in vitro*, ha sido considerada una medida de la potencia de un antibiótico y por ello un criterio de selección de la terapia adecuada para una infección determinada. Sin embargo, a dicho índice y a sus limitaciones inherentes (valor arbitrario y sujeto a error) se le añade que no describe la velocidad de muerte bacteriana o el efecto postantibiótico, que no considera la unión a proteínas o que no describe el impacto del cambio de concentraciones a lo largo del tiempo en la erradicación bacteriana. En definitiva, no permite por sí mismo predecir el resultado de un tratamiento para una infección dada.

Los parámetros farmacocinéticos por su parte, al cuantificar la evolución en el tiempo de las concentraciones séricas, condicionan el régimen de dosificación y resultan útiles para evaluar la eficacia, pero como la CMI, usados aisladamente no permiten predecir la respuesta bacteriológica en un amplio rango de escenarios clínicos. Con el fin de facilitar el uso de ambos tipos de información y optimizar el uso de antimicrobianos, en la última década se han desarrollado diversos índices PK/PD que, integrando los dos tipos de parámetros, buscan cuantificar *in vivo* la actividad del antibiótico y en definitiva garantizar la eficacia terapéutica⁸⁶. Desde este punto de vista los antibióticos se clasifican en 3 categorías, como refleja la figura 1-6.



Grupo	I C- dependientes	II T- dependientes	III Perfil mixto
Predictor	Cmax/CMI	T > CMI	ABC/CMI
Antibióticos	Aminoglucósidos	β -lactámicos Clindamicina Eritromicina Linezolid	Azitromicina Quinolonas Vancomicina

Figura 1-6. Parámetros PK/PD como predictores de la eficacia de la terapia en determinados grupos de antibióticos⁸⁷.

Los antibióticos del Grupo I ó Concentración-dependientes son aquellos para los que, cuanto mayor es su concentración respecto a la CMI, más rápida y extensa es la muerte bacteriana. De ahí que el objetivo preferente sea maximizar la concentración alcanzada. Los parámetros que mejor predicen la erradicación bacteriana son la relación Cmax/CMI y el

cociente ABC_{24h}/CMI , siendo C_{max} la concentración máxima en suero y ABC_{24h} el área bajo la curva de concentraciones séricas-tiempo en un periodo de tiempo de 24 horas.

Para el segundo grupo, caracterizado por un efecto bactericida dependiente del tiempo y efecto post-antibiótico mínimo, la eficacia se relaciona con lograr una duración de la exposición al antibiótico máxima, y el parámetro PK/PD relevante es el tiempo que las concentraciones exceden el valor de CMI ($T > CMI$).

Por último, los antibióticos del tercer grupo como vancomicina, poseen un perfil mixto, su efecto es dependiente del tiempo pero con un efecto post-antibiótico de moderado a prolongado. Esto supone maximizar la exposición sistémica de fármaco recibido como objetivo terapéutico y que el cociente ABC_{24h}/CMI sea el parámetro predictivo de eficacia. Debe señalarse que para antibióticos con larga semivida de eliminación ($t_{1/2}$) hay una gran concordancia entre ABC_{24h}/CMI y $T > CMI$.

Al incorporar información de la susceptibilidad del germen en la caracterización farmacocinética, no cabe duda de que el efecto farmacológico del antibiótico está mejor definido. Además la eficacia del antibiótico, ya sea clínica o microbiológica, puede ser predicha. Sin embargo, no existe unanimidad sobre el valor requerido del parámetro que determina dicha eficacia para cada una de las categorías⁸⁸. Así, para vancomicina los valores señalados oscilan entre 125 y 400^{89,90}. La figura 1-7 muestra la relación establecida para vancomicina entre la curación clínica y bacteriológica y dos de dichos índices en un estudio clínico recientemente publicado⁹¹.

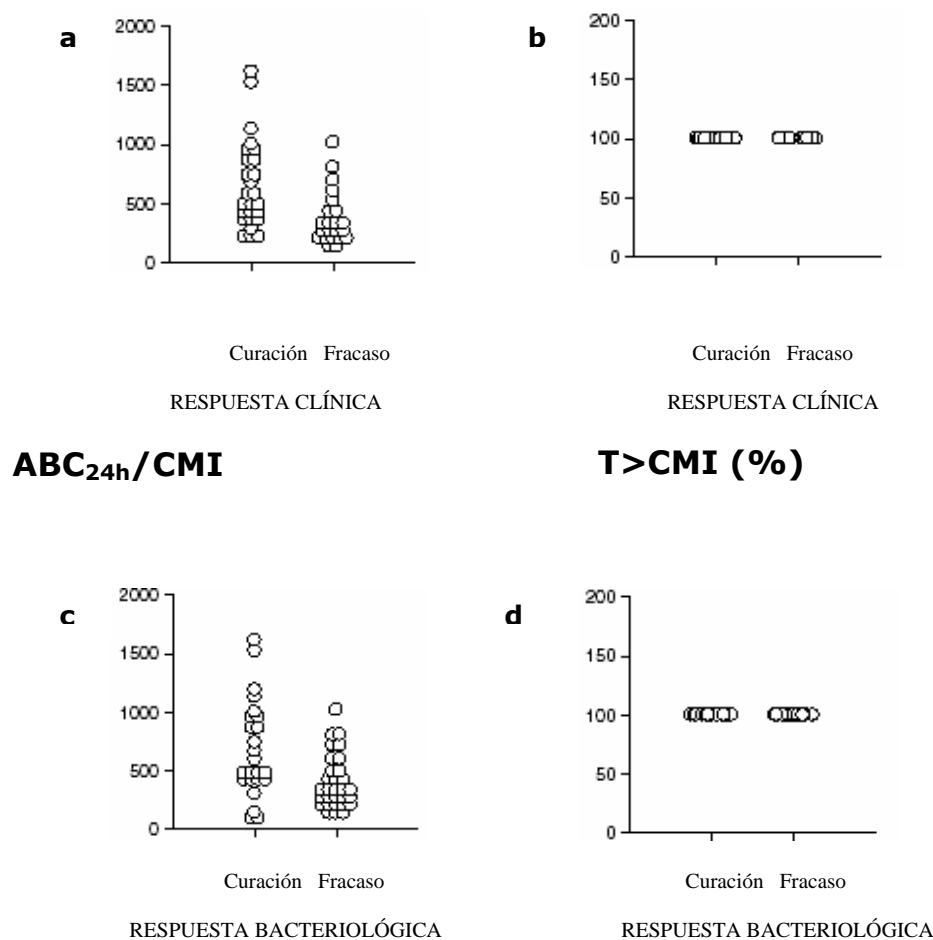


Figura 1-7.- Relación entre respuestas clínica y bacteriológica y dos índices farmacodinámicos (ABC_{24h}/CMI y T>CMI) para vancomicina frente a *S. aureus*. Cada punto representa un dato de un paciente. **a)** La media \pm SD de los valores ABC_{24h}/CMI para vancomicina fue de 655 ± 374 en pacientes cuyo tratamiento tuvo éxito y de 378 ± 225 en aquellos cuyo tratamiento fracasó. **b)** Las concentraciones séricas de vancomicina estuvieron por encima de la CMI el 100% del tiempo en todos los tratamientos, tanto con éxito como con fracaso. **c)** Comparación de los valores ABC_{24h}/CMI para los pacientes tratados con vancomicina. Éstos fueron 951 ± 1432 cuando *S. aureus* fue erradicado, y 405 ± 224 cuando el microorganismo persistió al tratamiento ($p=0,0046$). **d)** %T>CMI fue también del 100% en todos los pacientes en que fue erradicado *S. aureus* y en todos los pacientes cuyos cultivos siguieron siendo positivos. ABC_{24h}/CMI = Área bajo la curva concentración- tiempo durante 24 horas dividido por la concentración mínima inhibitoria; T>CMI(%) = Porcentaje de tiempo que las concentraciones séricas exceden la CMI⁹¹.

1.2.- USO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CRÍTICOS

1.2.1.- Criterios generales de selección y uso

Los pacientes críticos incluidos en una unidad de cuidados intensivos (UCI) presentan varias disfunciones orgánicas debido a la gravedad de su estado fisiopatológico. Su tratamiento requiere, además de medidas específicas de soporte vital, el uso de múltiples fármacos, entre los que se incluyen habitualmente los antibióticos. Aunque estos pacientes representan sólo el 5-10% de los pacientes hospitalizados, desde el punto de vista de las infecciones nosocomiales suponen un 25-30%. El Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) muestra que la prevalencia de infección nosocomial en UCI es 5 veces superior al resto de unidades médicas. Y la localización más frecuente de este tipo de infección es el aparato respiratorio (40-52% del total de infecciones)¹⁵.

En la mayoría de estos pacientes el tratamiento es empírico ante la sospecha de un proceso infeccioso (bacteriemias, neumonía, meningitis, etc.), hasta recibir la identificación y susceptibilidad del agente patógeno. Otros pacientes reciben terapia profiláctica durante el pre y postoperatorio de diferentes intervenciones quirúrgicas o en condiciones extremadamente severas (trasplante, inmunosupresión, politraumatismo).

La primera sospecha de infección se genera con la detección de signos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre, taquicardia, taquipnea, escalofríos). Antes de iniciar la terapia empírica deben recogerse muestras relacionadas con el foco sospechoso de infección (sangre, orina, fluidos corporales, exudados, secreciones pulmonares, etc.). Los signos no específicos asociados con otros signos de focalidad (crepitación, secreción bronquial purulenta, rigidez de nuca, coma, exudación de pus en el lugar de inserción del catéter, etc.) permiten la selección del tratamiento antibacteriano más adecuado de acuerdo a protocolos terapéuticos específicos para cada tipo de infección, que son adaptados a las características de cada hospital.

El tratamiento empírico con agentes antibacterianos de amplio espectro, y frecuentemente con combinaciones de los mismos, está basado en la severidad de la condición inicial de los pacientes, en el riesgo de mortalidad por infecciones adicionales, en la disponibilidad de los resultados bacteriológicos y en la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos⁹². Los antibióticos más habitualmente utilizados incluyen antibacterianos de amplio espectro (cefalosporinas de 3ª generación, aminoglucósidos, penicilinas de amplio espectro y carbapenemes), así como antimicrobianos prescritos para el tratamiento de infecciones por Gram (+) multirresistentes, como los glicopéptidos.

Una vez recibida la identificación del agente patógeno, debe reajustarse el tratamiento. Un único agente antibacteriano de primera línea puede ser suficiente, excepto para aquellos patógenos asociados al desarrollo de resistencias, o recidivas, o patógenos asociados con peores pronósticos (*Pseudomonas aeruginosa*). En estos casos se aconseja el uso

de dos o más agentes antimicrobianos, aunque no hay estudios que demuestren mayor efectividad para la terapia combinada.

La tabla 1-4 refleja la problemática asociada a la elección del tratamiento antimicrobiano empírico en el entorno de la UCI.

Problemática de la selección de antibioterapia empírica en UCI
<ul style="list-style-type: none">• Complejidad del proceso de selección.• Presencia de cepas resistentes (variabilidad inter e intra-unidad).• Deseo de usar el antibiótico más potente con el espectro más amplio.• Identificar el origen de la infección (sitio y tipo).

Tabla 1-4.- Uso apropiado de agentes antimicrobianos: Selección de la terapia empírica⁹³.

La selección de antimicrobianos incluidos en protocolos de tratamiento depende de la interrelación entre las características del paciente, patógeno predominante en cada foco y antibacterianos adecuados para el tratamiento, como refleja la figura 1-8.

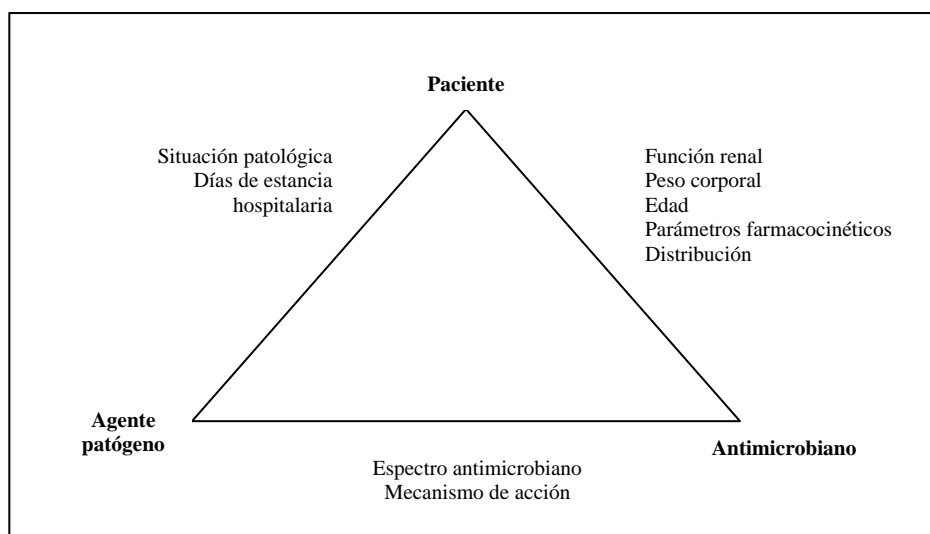


Figura 1-8.- Relación entre características del paciente, microorganismo causal y antimicrobianos⁹².

El desarrollo de una infección depende por tanto, además del patógeno causal, de varios factores relacionados con el paciente: estado inmunológico, tratamiento concomitante (quimioterapia, corticoides) y situación patológica.

En los pacientes críticos se concentran varios factores de riesgo determinantes de complicaciones: alteración de las barreras defensivas debido al uso de técnicas invasivas como catéteres, tubos traqueales etc., la prolongada estancia hospitalaria, la transmisión cruzada de resistencia bacteriana y la flora bacteriana endógena seleccionada por el uso de antibióticos (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, enterobacterias). Otros podrían aparecer ocasionalmente y colonizar a pacientes de riesgo: *S. aureus* meticilin resistente, *Klebsiella pneumoniae* resistente a β -lactamasas, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Según el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI), que analiza la frecuencia de infecciones nosocomiales en UCI y el uso de antibióticos⁹⁴, los agentes causales más frecuentes de este tipo de infecciones se muestran en la tabla 1-5.

Tipo de infección	Casos (%)
Neumonía asociada a ventilación mecánica	
<i>Staphylococcus aureus</i>	19,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	7,8
<i>Escherichia coli</i>	6,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,5
Infecciones del tracto urinario asociadas al catéter uretral	
<i>Escherichia Coli</i>	26,2
<i>Candida spp.</i>	18,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	15,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,5
Bacteriemia primaria asociada al catéter intravascular	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	27,1
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	13,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	9,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	9,2
<i>Candida spp.</i>	4,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,9

Tabla 1-5.- Agentes etiológicos para las principales infecciones nosocomiales en la UCI.

Los resultados del National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)⁹⁵ indican que *Staphylococcus aureus* fue la causa más común de neumonía nosocomial en la década de los años 90, y las unidades de alto riesgo como la UCI las más afectadas.

El uso excesivo o inapropiado del tratamiento antimicrobiano puede contribuir al desarrollo de resistencias bacterianas. Este hecho implica un aumento en los fracasos terapéuticos, los costes y en la mortalidad de los pacientes. Para la prevención del desarrollo de patógenos multirresistentes, especialmente importante en la UCI, se han propuesto diferentes estrategias⁹⁶ entre las cuales se incluyen:

- Programas de control de antibióticos.
- Conocer los patrones de resistencia local.
- Rápido inicio de tratamiento antibiótico empírico.
- Utilización de dosis y regímenes de dosificación adecuados.
- Redefinición de tratamientos (monoterapia, paso a tratamiento oral, etc).
- Rotación o ciclos antimicrobianos.

Debe señalarse que el uso apropiado de un antibiótico hoy en día considera la óptima selección del mismo, pero también de la dosis y duración del tratamiento, así como el control de su uso. El uso racional y apropiado de los antibióticos puede mejorar el pronóstico de los pacientes, al minimizar el riesgo de aparición de resistencias¹⁸.

La emergencia de resistencia genética a los antibióticos se produce por 3 mecanismos⁹⁷:

1. Cambios espontáneos en la secuencia de nucleótidos del ADN del agente patógeno.
2. Acción mutagénica del antibiótico, cuando el mecanismo de acción de éste implica la replicación del ADN.

3. Transferencia de material genético entre poblaciones bacterianas susceptibles.

La selección de cepas mutantes resistentes puede ocurrir gradualmente, por exposición repetida a la mutación, o en un solo paso, cuando una única mutación es capaz de generar cepas clínicamente resistentes. Una vez creada la resistencia genética, varios factores pueden favorecer el crecimiento de los mutantes: Bajo nivel de defensas (inmunosupresión), selección inapropiada de antibióticos, un mayor número de microorganismos expuestos al material genético portador de la resistencia y la insuficiente concentración de antimicrobiano en el lugar de la infección.

La resistencia antibiótica puede ser definida desde distintos puntos de vista: genóticamente, fenotípicamente y clínicamente. Una resistencia genética significa que la cepa posee un gen que codifica un mecanismo de resistencia, mientras que la resistencia microbiológica o fenotípica supone que la concentración mínima inhibitoria es anormalmente alta. Ninguna de las dos es suficiente para predecir la resistencia clínica, que se define como el fracaso o fallo del régimen antibiótico instaurado para alcanzar el valor óptimo del parámetro o índice PK/PD requerido para lograr la eficacia. Esto supone que este tipo de resistencia, la más útil desde el punto de vista terapéutico, estará determinada no solo por la presencia de resistencia genética o fenotípica, sino también por el fármaco, la dosis y el régimen de dosificación seleccionado.

La aparición de resistencias a los antibióticos entre los distintos microorganismos se ha convertido en un gran problema a nivel mundial,

y en general, se asume como una inevitable consecuencia del uso de este tipo de fármacos. De acuerdo con ello, la única opción válida parece ser el continuo desarrollo de nuevos antibióticos, algo que cada vez resulta más difícil. De hecho, en la actualidad, una de las estrategias sugeridas para contrarrestar este problema pasa por disminuir la probabilidad de aparición de las mismas mediante el diseño y utilización de dosis adecuadas que bloqueen el crecimiento de posibles mutantes para, en definitiva, mantener y conservar la utilidad de los fármacos disponibles en el arsenal terapéutico⁹⁸. Parece por lo tanto apropiado diseñar tratamientos antimicrobianos que alcancen los valores de los índices PK/PD requeridos no solo para garantizar la eficacia, sino para minimizar la aparición de resistencias. Las concentraciones de prevención de mutantes para algunos antibióticos-gérmes han empezado a ser caracterizadas, aunque no existen evidencias in vivo de que la dosificación con el fin de superar dichas cifras restrinja la generación de resistencias^{86,97,99,100}.

1.2.2.- Uso de vancomicina en la Unidad de Cuidados Intensivos

Vancomicina es un antibiótico ampliamente usado en la UCI, dado que *Staphylococcus aureus* es actualmente una de las causas fundamentales de infecciones nosocomiales en dicho entorno. Además, el porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) se ha incrementado en los últimos años, como refleja la figura 1-9. Este problemático patógeno generalmente es resistente a un gran número de

antibióticos, y vancomicina es uno de los últimos recursos terapéuticos frente al mismo.

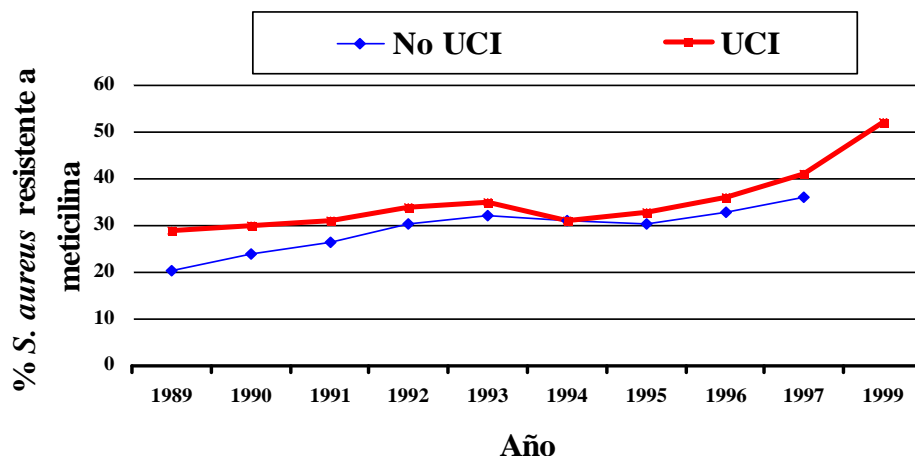


Figura 1-9.- Incremento de infecciones nosocomiales causadas por MRSA. La gráfica muestra que el incremento en la UCI ha sido más acusado que en otros entornos clínicos. (Adaptada de Fridkin¹⁰¹).

El empleo adecuado de este antibiótico puede afectar notablemente al pronóstico en los pacientes críticos. Así, diversos estudios han confirmado una significativa mayor mortalidad en bacteriemias cuando el tratamiento antibiótico inicial es inadecuado, lo que significa que no cubre el patógeno confirmado posteriormente por hemocultivos^{102,103}. Sin embargo, el uso de antibióticos de amplio espectro también incrementa notablemente el riesgo de desarrollo de cepas resistentes. El impacto de esta resistencia en determinadas patologías como la sepsis ha sido analizado, confirmando su importancia en diversas situaciones clínicas¹⁰⁴. En este sentido, una editorial sobre la importancia real de la resistencia a vancomicina de *Staphylococcus aureus* señala que la principal cuestión a analizar es si este tipo de cepas, conocidas con el acrónimo de VISA (vancomycin-intermediate S.aureus)

son realmente responsables de una mayor tasa de fracasos clínicos⁶. En dicho análisis una de las razones apuntadas para explicar los fracasos observados sería el no alcanzar concentraciones séricas efectivas del antibiótico. Asimismo en un reciente estudio se ha analizado el uso de vancomicina para el tratamiento de la neumonía por MRSA asociada a ventilación mecánica¹⁰⁵ en el entorno de UCI, destacándose la importancia de una adecuada y precoz selección del tratamiento antibiótico. Esta selección ha de estar basada en alcanzar las concentraciones adecuadas en el lugar de infección. Dada la escasa penetración de vancomicina en el tejido pulmonar, el régimen convencional de 30 mg/kg/día es insuficiente para alcanzar el objetivo terapéutico en este tipo de infecciones ($ABC/CMI \geq 360$). Este hecho y la presencia de cambios farmacocinéticos habituales en pacientes intensivos hacen necesaria la administración de vancomicina en infusión continua de 24 horas. Con concentraciones de vancomicina alrededor de 15 mg/l en el estado estacionario durante la infusión continua puede ser alcanzable el objetivo terapéutico.

De acuerdo a la información disponible, solo un 6,5 y 23% de los pacientes tratados con una dosis convencional de vancomicina (en forma de infusión intermitente y continua, respectivamente) alcanzarían concentraciones séricas “a priori” adecuadas para ese tipo de gérmenes, y más del 40% tendrían concentraciones inadecuadas incluso en presencia de una cepa susceptible al antibiótico. Recientemente se ha indicado que la existencia de concentraciones mínimas inferiores a 10 mg/ml en la primera semana de tratamiento con vancomicina podría favorecer la aparición de cepas tipo VISA, lo que reafirma los riesgos derivados de una infradosificación¹⁰⁶.

Por otro lado, las modificaciones farmacocinéticas, inherentes a ciertos procesos como sepsis, pueden afectar notablemente a parámetros cinéticos básicos como volumen de distribución y aclaramiento, y por consiguiente a los índices PK/PD o en definitiva, a la resistencia clínica. En el caso concreto de los pacientes críticos, la presencia de importantes alteraciones fisiopatológicas unida a las terapias concomitantes y fluidoterapia, hacen necesario una individualización del tratamiento antimicrobiano, especialmente en aquellos antibióticos de eliminación principalmente renal como es el caso de vancomicina. Las consecuencias generales de estas modificaciones se muestran en la figura 1-10.

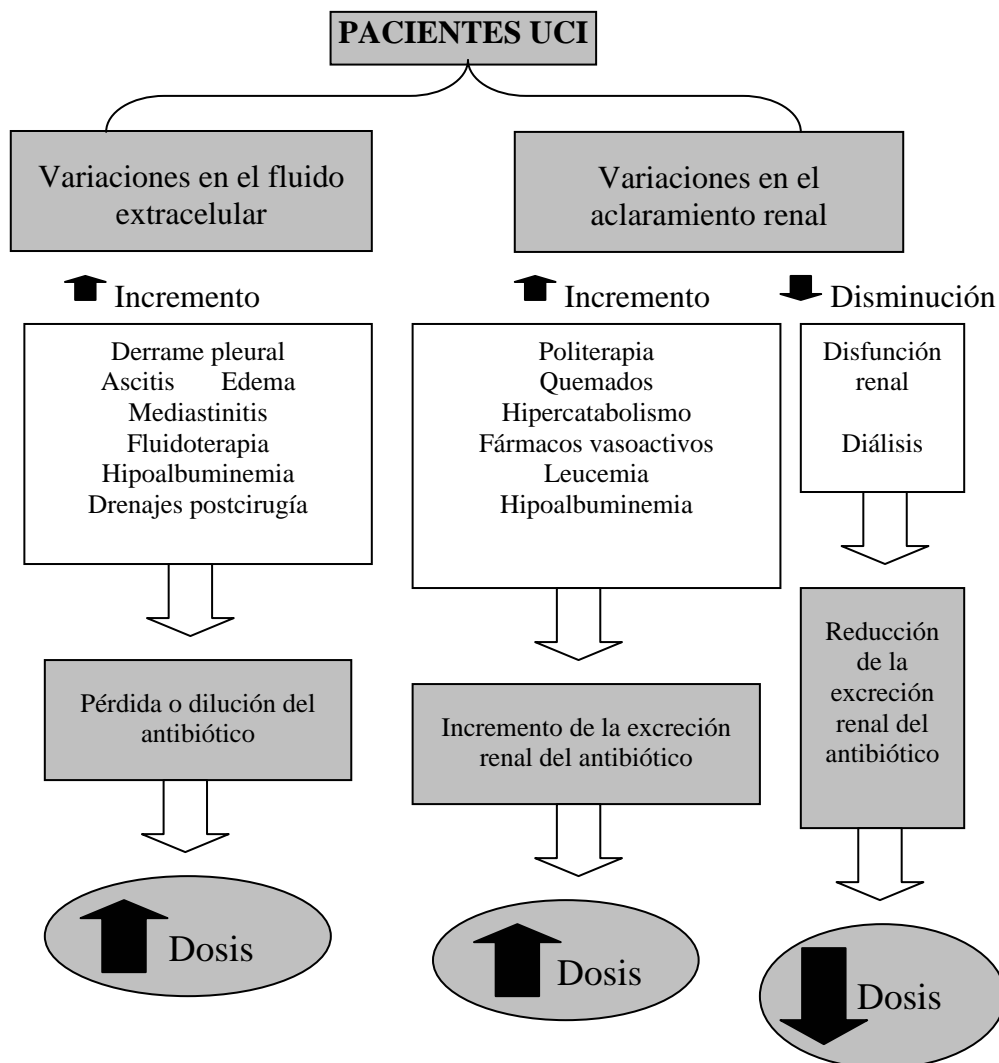


Figura 1-10. Condiciones fisiopatológicas o yatrogénicas que afectan a la distribución y eliminación de antimicrobianos en los pacientes críticos, y recomendaciones clínicas en dichas condiciones (Adaptada de Pea⁸⁵).

Las implicaciones de estas modificaciones pueden ser menos relevantes para aquellos fármacos de los que se dispone de información poblacional sobre su perfil PK/PD en el entorno clínico en que se usan, así como para los que existe la posibilidad de monitorización. En estos

casos, incluso con un margen terapéutico estrecho, la individualización del tratamiento puede evitar problemas de infradosificación, toxicidad y aparición de resistencias. Cabe destacar que en el caso de vancomicina se dispone de pocos estudios poblacionales en entornos clínicos concretos como es el caso de pacientes de UCI. La mayoría de dichos estudios se han centrado en poblaciones pediátricas^{62,107,108}, en adultos (tabla 1-6) son escasos, y ninguno de ellos tiene en cuenta la información farmacocinética-farmacodinámica para predecir la eficacia del antibiótico.

POBLACIÓN Nº/tipo	MODELO/ PROGRAMA	COVARIABLES O RESULTADOS	REF
30 pacientes cuidados intensivos	Bi/ NONMEM	CL= CL _{Cr} , Peso	Llopis-Salvia y cols, 2006 ¹⁰⁹
102 pacientes con función renal inestable tras cirugía cardíaca	Mono/ NONMEM	CL= CL _{Cr} basal y diferencias respecto al mismo	Staatz y cols, 2005 ¹¹⁰
215 pacientes con neoplasias hematológicas	Mono/ NONMEM	CL= CL _{Cr} (Cockcroft-Gault) y LMA V= Peso	Santos-Buelga y cols, 2005 ¹¹¹
45 pacientes con oxigenación extracorpórea	Bi/ WinNonMix	CL= Cr _{se} y Edad>1000 días V= Edad	Mulla y cols, 2005 ¹¹²
342 IR y 236 en hemodiálisis	Mono/ NONMEM	CL= Función renal, CL _{Cr}	Grasela y cols, 1988 ¹¹³
26 pacientes con hemodiálisis	Bi/ NONMEM	CL= CL de urea	Schaedeli y cols, 1998 ¹¹⁴
190 pacientes japoneses	Bi/ NONMEM	CL= CL _{Cr}	Yasuhara y cols, 1998a ¹¹⁵

Tabla 1-6.- Análisis cinético poblacional de vancomicina en poblaciones adultas. IR: insuficiencia renal; MODELO: Bi: bicompartimental, Mono: monocompartimental, COVARIABLES: Cr_{se}: creatinina sérica; CL_{Cr}: aclaramiento de creatinina; V: volumen de distribución; CL: aclaramiento; LMA: diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda.

1.3.- FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL

La optimización de los regímenes posológicos de vancomicina u otros fármacos puede realizarse a partir de parámetros poblacionales o utilizando parámetros cinéticos individuales estimados a partir de las concentraciones séricas medidas en el paciente, o bien combinando ambos tipos de información mediante métodos bayesianos. El uso de métodos bayesianos en la monitorización terapéutica de fármacos ha incrementado el interés por el desarrollo y validación de modelos de población en grupos específicos de pacientes que se puedan utilizar posteriormente en la práctica clínica. Para ello, se utilizan programas informáticos (PKS, CAPCIL, USC Pack, TDMS) que facilitan la estimación de los parámetros cinéticos en cada paciente, a partir de uno o varios datos de concentración sérica y de los parámetros poblacionales de vancomicina para el modelo mono, bi o tricompartmental seleccionado.

La definición propuesta por Aarons¹¹⁶ y asumida por la FDA¹¹⁷ y la EMEA¹¹⁸ considera la farmacocinética de poblaciones como el “estudio de la variabilidad inter e intraindividual de las concentraciones séricas que alcanzan los fármacos cuando se administran en regímenes de dosificación estándar a un grupo amplio de pacientes con características fisiopatológicas y clínicas definidas”.

Los objetivos fundamentales de la farmacocinética poblacional se pueden resumir en los siguientes¹¹⁹:

➤ Obtener información farmacocinética relevante, como los valores medios de los parámetros cinéticos de un fármaco, en un grupo de pacientes representativos de la población de interés.

➤ Identificar y evaluar factores demográficos, fisiopatológicos, ambientales, clínicos o relacionados con la coadministración de otros fármacos, que puedan influir en el comportamiento cinético del fármaco, y sean capaces de explicar parte de la variabilidad farmacocinética observada.

➤ Evaluar la variabilidad inter e intraindividual que existe en el comportamiento cinético y que no ha conseguido ser explicada por los factores demográficos y clínicos. La magnitud de esta variabilidad aleatoria no explicada es importante, ya que la eficacia y seguridad de un fármaco disminuye cuando esta variabilidad se incrementa.

Los modelos de población constituyen una ayuda valiosa cuando se aplican a fármacos como vancomicina, que presentan una alta variabilidad interindividual y un estrecho margen terapéutico, lo que justifica la necesidad de modificar las dosis en algunos subgrupos de la población en la que está indicado.

Un modelo de población está constituido por un modelo estructural y un modelo de varianza o estadístico. El **modelo estructural** está a su vez integrado por un modelo farmacocinético y un modelo de regresión. El *modelo farmacocinético* es habitualmente un modelo compartimental sencillo, aunque cada vez con más frecuencia se usan los modelos PK/PD. El *modelo de regresión* correlaciona los parámetros del modelo farmacocinético con variables continuas y/o categóricas (covariables) identificadas en el modelo de población. Se consideran

covariables los factores que puedan tener influencia en la farmacocinética, contribuyendo a explicar la variabilidad de los parámetros del modelo poblacional. Así por ejemplo, si el V depende del peso corporal, al introducir dicha covariable en el modelo, se reduce tanto la variabilidad interindividual en el V como la variabilidad residual¹²⁰. La identificación de covariables permite, posteriormente, establecer regímenes posológicos en función de las diferencias farmacocinéticas de cada grupo de pacientes.

Los parámetros de este modelo estructural (parámetros farmacocinéticos y de regresión) se llaman habitualmente **parámetros de efectos fijos**. El **modelo estadístico o de varianza** cuantifica la *variabilidad farmacocinética interindividual* (entre los parámetros individuales y los poblacionales) y la *variabilidad residual* (entre concentraciones observadas y predichas). Esta última incluye, entre otras, la variabilidad intraindividual, el error analítico y el error de especificación del modelo. Los parámetros del modelo de varianza se denominan de **efectos aleatorios**. En la tabla 1-11 se muestran los modelos de varianza más utilizados.

Modelo	Variabilidad interindividual	Variabilidad residual
Aditivo	$\theta_i = \theta_p + \eta_p$	$C_i = f(\theta_i, D, t) + \varepsilon$
Proporcional	$\theta_i = \theta_p * (1 + \eta_p)$	$C_i = f(\theta_i, D, t) * (1 + \varepsilon)$
Exponencial	$\theta_i = \theta_p * \exp^{\eta_p}$	$C_i = f(\theta_i, D, t) * \exp^{\varepsilon}$
Mixto	-	$C_i = f(\theta_i, D, t) * (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$

Tabla 1-11. Expresión matemática de los modelos de varianza más habitualmente utilizados en farmacocinética poblacional. θ_i = Parámetro PK individual; θ_p = Parámetro PK poblacional; η = diferencia entre el parámetro θ_i y θ_p . C_i = Concentración de fármaco observada; f = función que expresa el modelo PK seleccionado (por ejemplo, monocompartimental); D = dosis; t = tiempo; ε = error residual, interpretado como la diferencia entre las concentraciones observadas y predichas (en el modelo mixto está formado por un componente proporcional ε_1 y otro aditivo ε_2).

1.3.1.- Métodos para la construcción de modelos de población

La metodología utilizada en los estudios de farmacocinética poblacional ha ido evolucionando desde su inicio, siendo en la actualidad el método denominado de Efectos Mixtos el más utilizado¹¹⁸, aunque cuando se dispone de suficiente número de datos por paciente, el método en Dos Etapas sigue teniendo vigencia¹²¹.

El **Método en Dos Etapas**¹²² consiste en analizar en primer lugar la cinética de cada individuo por separado, ajustando por regresión no lineal la curva de concentración/tiempo al modelo cinético seleccionado, utilizando un programa convencional de regresión no lineal mediante mínimos cuadrados ponderados. En una segunda fase se analizan

estadísticamente el conjunto de los parámetros individuales obtenidos con el objeto de obtener valores medios de los parámetros (efectos fijos) y sus correspondientes varianzas (efectos aleatorios)¹²³. Es un método sencillo, que permite obtener estimadas individuales de los parámetros. Una de sus limitaciones es la necesidad de disponer de un elevado número de muestras por paciente, recogidas en los tiempos de muestreo apropiados, lo que no siempre es posible en la práctica clínica. Además, presenta entre otros el inconveniente de que las varianzas y covarianzas pueden estar sesgadas e incluir elementos de variabilidad inter- e intra-individual.

Con el **Método de Efectos Mixtos**¹²⁴ la resolución del modelo se lleva a cabo en una sola fase, estimándose simultáneamente los parámetros farmacocinéticos de efectos fijos (parámetros farmacocinéticos y de regresión) y aleatorios (variabilidad interindividual y residual) que tengan una mayor probabilidad de producirse¹²⁵. A pesar de la complejidad en los algoritmos de cálculo y la necesidad de mayor inversión de tiempo en la modelización, ésta metodología se ha impuesto debido a sus ventajas: estimación simultánea de los diferentes tipos de variabilidad y de los parámetros individuales y poblacionales, posibilidad de utilizar datos procedentes de la monitorización con pocas muestras por individuo, y además permite introducir covariables en el modelo.

Los modelos de efectos mixtos con aproximación paramétrica son los más frecuentes en cinética de poblaciones. Asumen que los parámetros PK de la población estudiada se ajustan a una distribución estadística conocida (normal o logaritmo-normal) de forma que los parámetros poblacionales están caracterizados por valores únicos (media, varianza). Ésta es a su vez la principal limitación cuando se trabaja con

poblaciones muy heterogéneas o cuando la distribución de los parámetros es de tipo bimodal o multimodal. Alternativamente, se han propuesto métodos no paramétricos, que no asumen una distribución conocida. En este caso se obtienen en lugar de valores únicos, múltiples conjuntos de estimadas de los parámetros en la población, asociados cada uno con su probabilidad. Una de las principales limitaciones de los parámetros poblacionales no paramétricos es su dificultad de ser implementados en los programas de farmacocinética clínica habituales, que utilizan valores medios de los parámetros y variabilidades¹²⁶.

Aunque se han desarrollado diferentes programas informáticos para el análisis poblacional mediante métodos paramétricos y no paramétricos¹²⁷, en el momento actual es sin duda el programa NONMEM® (NONlinear Mixed Effects Modeling)¹²⁸ el más utilizado, contrastado y evaluado en la estimación paramétrica de datos poblacionales¹²¹.

NONMEM® (NONlinear Mixed Effects Modeling) es un programa de regresión no lineal que utiliza una función objetivo de máxima probabilidad, estimando simultáneamente los parámetros de efectos fijos (parámetros poblacionales correspondientes al modelo farmacocinético y de regresión) y los parámetros de efectos aleatorios (variabilidad interindividual y residual). Con las subrutinas incluidas se pueden optimizar una gran variedad de modelos farmacocinéticos y de varianza y utilizar diferentes métodos de estimación, como por ejemplo FO (First-order estimation model) o FOCE (First-order conditional estimation method). Igualmente, el usuario puede escribir en lenguaje FORTRAN sus propias ecuaciones diferenciales o integradas y los requerimientos específicos de cada caso.

1.3.2.- Desarrollo de un modelo de población

La construcción de un modelo de población comienza con la selección de un modelo básico (sin covariables), donde se optimizan los parámetros PK y su variabilidad interindividual y residual. En este modelo se incorporan las covariables continuas con influencia estadísticamente significativa en el ajuste y, posteriormente, las covariables categóricas, obteniéndose el modelo intermedio. Para que el modelo final solo incluya covariables con influencia significativa se prueba retirándolas del modelo una a una, exigiéndose en este último paso una mayor significación estadística que para su inclusión.

Selección de covariables

La selección de covariables demográficas o clínicas constituye uno de los capítulos más importantes en la construcción de un modelo de población. Se puede realizar directamente con NONMEM®, sin embargo esto implica probar una gran cantidad de modelos, con una importante inversión de tiempo y trabajo computacional. Se han propuesto diferentes estrategias que permiten la selección previa de covariables, así como el tipo de correlación que presentan con el parámetro farmacocinético considerado^{129,130}. En todas ellas hay que estimar en primer lugar los parámetros farmacocinéticos del modelo básico para cada individuo. Cuando se trabaja con datos de monitorización no se suele poder realizar una estimación individualizada de los parámetros farmacocinéticos por falta de información experimental, realizándose una estimación bayesiana, con el propio NONMEM® o con otros programas de farmacocinética clínica. Posteriormente se estudia la relación entre los

parámetros farmacocinéticos y covariables mediante análisis gráfico y numérico, con el fin de seleccionar las que presentan una incidencia estadísticamente significativa en el modelo de población.

Una propuesta diseñada con este objetivo es la conocida como GAM "Generalized Additive Model"¹³⁰. Se basa en optimizar un modelo de regresión múltiple para modelar la dependencia entre el parámetro farmacocinético y las diferentes covariables. Un inconveniente de este tipo de aproximación es que no considera la posible correlación o covarianza entre las diferentes covariables, que deben ser analizadas por otros caminos. La aproximación GAM para la selección de covariables requiere utilizar un software adecuado, como el programa XPOSE® integrado en el paquete estadístico S-plus®. Este programa utiliza la información de los archivos de salida de NONMEM®, pudiéndose realizar diferentes tipos de análisis y representaciones gráficas (de bondad del ajustado, del desarrollo del modelo de covariables, de exploración de datos, de comparación de modelos) que permiten evaluar las covariables susceptibles de ser incluidas en el modelo poblacional.

La incorporación de las variables en el modelo puede realizarse de diferentes formas: aditiva o multiplicativa, lineal o no lineal. Las variables continuas, con excepción del peso, suelen introducirse de forma aditiva, mientras que las variables categóricas se introducen en el modelo multiplicativamente. De esta forma se cuantifica el aumento o disminución de un parámetro farmacocinético en presencia o ausencia de un determinado factor¹²⁰.

En el proceso de incorporación de covariables a un modelo de población se utilizan diferentes criterios estadísticos que evalúan la

mejoría en el ajuste de los datos por la adición de cada nuevo factor, el cual solamente será incorporado al modelo cuando satisfaga los requerimientos estadísticos preestablecidos. Sin embargo, la construcción del modelo no se verá concluida hasta que el modelo completo sea sometido a un proceso de refinamiento que, mediante una estrategia de eliminación de las variables, y utilizando criterios estadísticos más restrictivos, confirme que la influencia de cada variable sobre el perfil cinético del fármaco es realmente significativa.

1.3.3- Evaluación de un modelo de población

El procedimiento seguido para evaluar un modelo de población en sus diferentes fases debe incluir análisis gráfico y estadístico^{117,118,131,132}, pudiéndose estudiar diferentes criterios:

- Diferencia en el valor de la función objetivo (OBJ).
- Criterio de información de Akaike (AIC).
- Análisis de correlación.
- Error de estimación de un parámetro PK y de su varianza.
- Reducción de la variabilidad inter e intraindividual.
- Análisis del comportamiento de residuales.

La diferencia en el valor de la OBJ de los distintos modelos es el test estadístico más utilizado para la comparación de modelos jerárquicos, como es el caso del proceso de selección de covariables¹³². Se basa en asumir que la introducción de una covariable con influencia en el parámetro estudiado mejora el modelo de regresión, y se traduce en una reducción en el valor de la OBJ. Si la reducción observada en la OBJ

responde al criterio estadístico predeterminado, se considera que la covariable estudiada influye de manera significativa en el modelo analizado. Este test asume que la diferencia observada entre las OBJ sigue aproximadamente una distribución chi-cuadrado, cuyos grados de libertad equivalen a la diferencia del número de parámetros existente entre los dos modelos comparados. Durante el proceso de incorporación de covariables se considera una probabilidad ($p < 0,05$), que corresponde a una diferencia entre los valores de OBJ de 3,8. En el proceso de reducción de covariables suele usarse un criterio estadístico más restrictivo ($p < 0,01$; diferencia de OBJ de 6,6).

Existen otros criterios diagnósticos basados en el valor de la OBJ, como el criterio de información de Akaike (AIC), el criterio de Schwartz, o el criterio de selección del modelo (MSC: Model Selection Criteria) que adicionalmente ponderan el número de parámetros incluidos, pudiéndose utilizar también para comparar modelos no jerárquicos, diferentes en el modelo estructural.

De manera complementaria, se debe evaluar la disminución de la variabilidad interindividual y residual, de los errores de estimación de los parámetros e intervalos de confianza, los residuales obtenidos, y el análisis de correlación entre los valores observados y predichos.

La tradicionalmente llamada validación del modelo, o evaluación del modelo final para su posterior utilización, es un tema en continuo debate, para el que se han propuesto diferentes aproximaciones e incluso diferente terminología¹³³. Tanto la FDA como la EMEA reconocen la importancia de esta evaluación y recogen en sus guías sobre análisis farmacocinético poblacional las distintas aproximaciones propuestas,

pero reconociendo que aun no hay consenso sobre cómo se deben evaluar los modelos.

El tipo de validación utilizada y los criterios de exigencia dependen del objetivo para el que se ha desarrollado el modelo. Los procedimientos de evaluación de modelos construidos con el objetivo de describir los datos y evaluar el potencial efecto de determinadas covariables pueden ser más sencillos que cuando se pretende utilizar el modelo final para predicción de datos, por ejemplo para recomendaciones de dosis. En este caso se necesitará seguir un procedimiento más riguroso¹¹⁸.

Las metodologías de evaluación de modelos se pueden agrupar en dos tipos. La **evaluación interna**, que utiliza datos simulados a partir de la población en la que se ha desarrollado el modelo, mediante técnicas de replicación y separación de datos (data splitting and resampling techniques), y la **evaluación externa**, que utiliza datos de una población diferente (población de validación) pero de características fisiopatológicas y de tratamiento similares a la población del estudio.

La validación externa está considerada como la más estricta, lo cual implica que pocos estudios de farmacocinética poblacional ofrezcan sus resultados. En una revisión de modelos farmacocinéticos y/o farmacodinámicos publicados entre 2002 y 2004 se indica que este tipo de evaluación sólo se había realizado en 24 de 360 modelos farmacocinéticos, y en 9 de los 118 modelos farmacodinámicos evaluados¹³². En la evaluación externa se trata de demostrar que los datos de la población de validación pueden ser predichos de forma adecuada con el modelo construido en la población de estudio. La forma más

habitual es utilizar el modelo obtenido para predecir las concentraciones en la población de validación y comparar con los valores observados. Como estadísticos para la comparación se utilizan fundamentalmente los Errores de Predicción Estandarizados (SPE)^{132,134}.

Los Errores de Predicción (EP) se definen como las diferencias entre las observaciones y las predicciones obtenidas con el modelo a validar. El programa NONMEM proporciona estos valores para cada observación con la denotación RES. Los Errores de Predicción Estandarizados¹³⁵ los computa el programa bajo la denominación WRES, considerando en su cálculo la variabilidad poblacional, que incluye la interindividual y la residual¹³³. Estos errores deberían tener distribución normal con media cero y varianza próxima a la unidad. En su análisis estadístico se puede utilizar un test de Wilcoxon signed-rank para probar si la media es significativamente diferente de cero y un test de Fisher para probar si la varianza es significativamente diferente de 1¹³⁴. La representación gráfica de los resultados de estos análisis puede ayudar a su interpretación. Beal¹³⁶ propone comparar gráficamente la concentración observada con el intervalo del 95% de concentraciones predichas. Este intervalo se puede calcular a partir del dato de la varianza poblacional que estima NONMEM® (RES/WRES).

Se han propuesto otro tipo de estadísticos en estudios teóricos que comienzan a aplicarse en publicaciones recientes¹³⁴. Algunos ejemplos son el cálculo de los errores estandarizados utilizando datos obtenidos a partir de la población de validación por simulación de MonteCarlo; cálculo de hiperparámetros; posterior predictive check (PPC)¹³⁶ o el Visual Predictive Check, que se realiza con datos obtenidos por replicación de la población de validación y presenta una capacidad de

diagnóstico superior al análisis gráfico tradicional¹³⁷. Entre ellos parece muy interesante y fácil de estudiar la diferencia en la OBJ obtenida cuando se ajustan los datos de la población de validación con los parámetros del modelo fijados, y cuando se realiza el ajuste estimando dichos parámetros.

La predicción “feedback” bayesiana se basa en estimar individualmente los parámetros farmacocinéticos en la población de validación, utilizando mediante regresión no lineal bayesiana uno o dos datos de cada paciente. Dichos parámetros son a su vez utilizados para predecir los niveles séricos posteriores en el transcurso del tratamiento y compararlos con los niveles séricos reales. Como en todo procedimiento bayesiano, el incremento de información experimental (niveles séricos) reduce el peso del modelo de población sobre la estimación individualizada del parámetro y viceversa. Por ello está considerado un método menos estricto de validación de modelos poblacionales, pero por otra parte se acerca más a la forma en que se va a utilizar el modelo en su aplicación clínica a la optimización de regímenes de dosificación.

También se puede evaluar la capacidad predictiva del modelo poblacional diseñado mediante técnicas bayesianas. Para ello se realiza un análisis de regresión lineal entre concentraciones observadas y predichas, se determinan los errores de predicción, y se estima el porcentaje de predicciones incluidas dentro de un intervalo establecido (Predichas \pm 20%).

1.3.4.- Métodos de dosificación basados en criterios PK/PD

Los métodos de individualización posológica pretenden ajustar la dosis de un fármaco a los requerimientos individuales de cada paciente. Para ello tradicionalmente se ha recurrido a criterios farmacocinéticos, pero la posología estimada con estos métodos nunca debe considerarse definitiva sin ser contrastada con la situación del paciente y su evolución clínica. De ello se deriva que en la actualidad tengan mayor interés las estrategias integradas de tipo PK/PD, que tienen en cuenta además de la variabilidad farmacocinética aquella asociada al efecto del fármaco.

Las evidencias acumuladas sobre la importancia de la integración PK/PD en antibioterapia son muchas, pero existen importantes obstáculos para la aplicación clínica de los datos disponibles. Así, el uso de estos índices de manera independiente en el diseño de dosis o individualización posológica se ve limitado por ciertos hechos como:

- No consideran la variabilidad interindividual.
- No consideran las características específicas de la población.
- No consideran las variaciones en los valores de CMI.
- No consideran o se ve modificado el valor en función del tipo de patógeno, sitio de infección o severidad de la misma.
- Empleo de información poblacional versus individual.

La farmacocinética poblacional y los estudios de simulación permiten superar alguno de estos obstáculos al integrar la variabilidad farmacocinética y los valores de CMI en el cálculo de los parámetros farmacodinámicos, como refleja la figura 1-12.

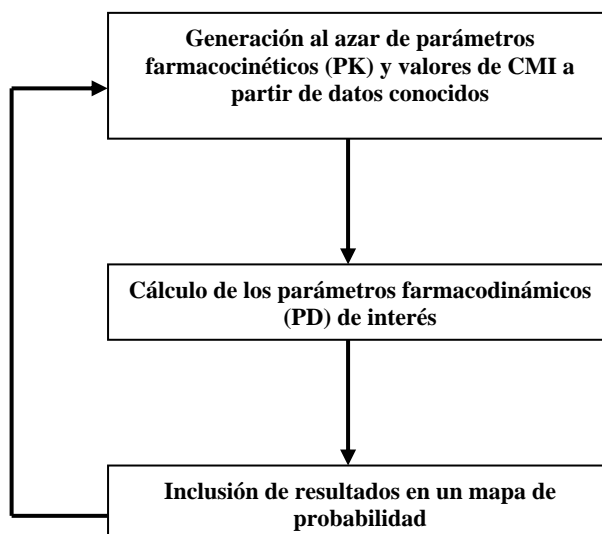


Figura 1-12.- Esquema ilustrativo de la simulación de Montecarlo ¹³⁸.

Ello permite estimar la probabilidad de que un miembro de una población específica de pacientes infectada con un patógeno concreto y una CMI determinada alcance el valor del índice PK/PD deseado ^{138,139}. No obstante, siempre que sea posible dicho objetivo PK/PD debe ser definido mediante estudios clínicos apropiados, estableciéndose la variable subrogada de respuesta y su valor recomendado ¹⁴⁰.

La **simulación de Montecarlo** es una simulación estocástica que considera la posible variabilidad tanto de los parámetros PK como PD (expresados como CMI) ¹⁴¹. Cada grupo de parámetros se describe como una distribución de valores, para los cuales se asocia una probabilidad de inhibir al patógeno implicado. De esta manera podemos determinar la proporción de población en que se están alcanzando los índices requeridos para una CMI determinada del microorganismo. De ello se

deriva que pueden ser necesarias diferentes dosis para cada patógeno, ya que su distribución de CMI es variable. A ello se añade la variabilidad en las concentraciones de antibiótico alcanzadas en el lugar de infección, y la variabilidad farmacocinética interindividual. La simulación de Montecarlo permite combinar estas variabilidades para diseñar regímenes de dosificación que supongan alcanzar una probabilidad de éxito determinada, basada en índices PK/PD. Por ello se ha usado con distintos fines: comparar antibióticos, definir criterios de dosificación apropiados o demostrar la validez de uso de un antibiótico en una determinada situación (profilaxis, tratamiento empírico, neutropenia, etc.).

Fases en un ejemplo de análisis farmacodinámico (PD). Aplicación de la simulación de Montecarlo

A continuación se describe un método basado en el análisis PK/PD que facilita la aplicación clínica de las bases teóricas en que se apoya el correcto uso de los antibióticos. Permite predecir la eficacia de un tratamiento en un paciente infectado por un patógeno determinado a través de los siguientes pasos¹⁴²:

1. Selección de la variable subrogada de respuesta establecida para el antibiótico considerado (para vancomicina ABC_{24h}/CMI).
2. Selección del valor mínimo que debe alcanzar dicha variable. Este valor puede estar condicionado por varios factores, como estado inmunológico del paciente, agente patógeno o antibiótico seleccionado (para vancomicina $ABC_{24h}/CMI= 125-400$), y debe ser definido en estudios clínicos.

3. Estimación del valor que toma el parámetro PK para el paciente en tratamiento con el antibiótico con una determinada pauta de dosificación. Esta información es proporcionada por el modelo poblacional.

4. Selección del valor de CMI a considerar en el análisis. Si no se dispone de este dato para el paciente determinado se puede recurrir a datos previamente establecidos en el ámbito hospitalario, y en su defecto a datos bibliográficos. El Comité Europeo de Evaluación de la Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST)¹⁴³ dispone de una base de datos de ámbito europeo sobre sensibilidad de diferentes patógenos, y en ella se recogen los puntos de corte de sensibilidad o resistencia establecidos mediante un procedimiento estandarizado, acordado entre la organización EUCAST, la EMEA (European Medicines Evaluation Agency) y la industria farmacéutica.

5. Estimación del valor de la variable subrogada para el paciente concreto y comparación con el valor mínimo recomendado.

6. Determinación de la probabilidad de alcanzar el valor mínimo recomendado en el paciente considerado cuando se le administra el antibiótico prescrito a la dosis indicada. Para este último paso se recurre a las técnicas como la simulación de Montecarlo, que permiten generar valores aleatorios de la variable subrogada de la respuesta con su correspondiente probabilidad a partir de la distribución de frecuencias de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos correspondientes. Es decir, se genera la curva de distribución de frecuencias de la variable subrogada y, en consecuencia, se puede estimar la probabilidad de alcanzar valores de ésta superiores al mínimo recomendado.

A pesar del notable desarrollo de estrategias PK y PD en el mundo de los antibióticos, cabe destacar que para vancomicina apenas existen estudios que aborden ambos aspectos.

1.4.- BIBLIOGRAFÍA

1. Levine DP. Vancomycin: A history. *Clin Infect Dis* 2006;42:S5-S12.
2. Walsh T, Howe RA. The prevalence and mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol* 2002;56:657-75.
3. Lowy FD. Antimicrobial Resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation* 2003;111(9):1265-73.
4. Kim HB, Lee YS, Kim BS, Cha JO, Kwon SU, Lee HJ, Suh JT, Rheem I, Kim JM, Shin BM, Kim MN, Lee K, Lee CS, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Prevalence and clinical implications of *Staphylococcus aureus* with a vancomycin MIC of 4 microg/ml in Korea. *Microb Drug Resist* 2006;12(1):33-8.
5. Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 1):16-23.
6. Goldstein FW, Kitzis MD. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: no apocalypse now. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:761-5.
7. Rybak MJ, Akins RL. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate glycopeptide resistance: clinical significance and treatment options. *Drugs* 2001;61(1):1-7.
8. Sheldrick GM, Jones PG, Kennard O, Williams DH, Smith GA. Structure of vancomycin and its complex with acetyl-D-alanyl-D-alanine. *Nature* 1978;271(5642):223-5.
9. Sweetman S. Vancomycin. *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press. Electronic version. 2007.
10. Van-Bambeke F, Laethem YV, Courvalin P, Tulkens PM. Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives. *Drugs* 2004;64(9):913-36.
11. Pootoolal J, Neu J, Wright GD. Glycopeptide antibiotic resistance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:381-408.

12. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Eucast [online]. Disponible en URL: <http://www.eucast.org> [Acceso 25 Feb 2008].
13. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007;44(9):1208-15.
14. Akins RL, Rybak MJ. In vitro activities of Daptomycin, Arbekacin, Vancomycin, and Gentamicin alone and/or in combination against glycopeptide Intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* in an infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(7):1925-9.
15. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995;274(8):639-44.
16. Salemi C, Becker L, Morrisey R, Warmington J. A clinical decision process model for evaluating vancomycin use with modified HICPAC guidelines. Hospital Infection Control Practice Advisory Committee. *Clin Perform Qual Health Care* 1998;6:12-6.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16(2):105-13.
18. Polk RE. Antimicrobial formularies: Can they minimize antimicrobial resistance? *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60(Suppl 1):S16-S9.
19. Cohen E, Dadashev A, Drucker M, Samra Z, Rubinstein E, Garty M. Once-daily versus twice-daily intravenous administration of vancomycin for infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:155-60.
20. Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. *Crit Care* 2003;7:119-20.
21. Garrelts JC, Smith DF Jr, Ast D, LaRocca J, Peterie JD. Phlebitis associated with vancomycin therapy. *Clin Pharm* 1988;7(10):720-1.

22. Segarra-Newnham M, Tagoff SS. Probable vancomycin-induced neutropenia. *Ann Pharmacother* 2004;38(11):1855-9.
23. Pai MP, Mercier RC, Koster SA. Epidemiology of vancomycin-induced neutropenia in patients receiving home intravenous infusion therapy. *Ann Pharmacother* 2006;40(2):224-8.
24. Brinkmeier T, Angelkort B, Frosch PJ, Herbst RA. Vancomycin-induced linear IgA dermatosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1(3):212-4.
25. Armstrong AW, Fazeli A, Yeh SW, Mackool BT, Liu V. Vancomycin-induced linear IgA disease manifesting as bullous erythema multiforme. *J Cutan Pathol* 2004;31(5):393-7.
26. Hsu SI. Biopsy-proved acute tubulointerstitial nephritis and toxic epidermal necrolysis associated with vancomycin. *Pharmacotherapy* 2001;21(10):1233-9.
27. Waldman MA, Black DR, Callen JP. Vancomycin-induced linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol* 2004 Nov;29(6):633-6.
28. Craycraft ME, Arunakul VL, Humeniuk JM. Probable vancomycin-associated toxic epidermal necrolysis. *Pharmacotherapy* 2005;25(2):308-12.
29. Gendeh BS, Gibb AG, Aziz NS, Kong N, Zahir ZM. Vancomycin administration in continuous ambulatory peritoneal dialysis: the risk of ototoxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(4):551-8.
30. Finch RG, Eliopoulos GM. Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(Suppl S2):ii5-ii13.
31. Malacarne P, Bergamasco S, Donadio C. Nephrotoxicity due to combination antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycosides in septic critically ill patients. *Chemother* 2006;52(4):178-84.
32. Garrelts JC, Smith DF Jr, Ast D, LaRocca J, Peterie JD. Glycopeptides and nephrotoxicity. *Intensive Care Med* 1994;20(Suppl 4):S23-9.
33. Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:209-22.

34. Farber BF, Moellering RC. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:138-41.
35. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(4):679-87.
36. Cimino MA, Rotstein C, Slaughter RL, Emrich LJ. Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *Am J Med* 1987;83(6):1091-7.
37. Zimmermann AE, Katona BG, Plaisance KI. Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia. *Pharmacotherapy* 1995;15(1):85-91.
38. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1986;11(4):257-82.
39. Nava-Ocampo AA, Mojica-Madera JA, Villanueva-Garcia D, Caltenco-Serrano R. Antimicrobial therapy and local toxicity of intraventricular administration of vancomycin in a neonate with ventriculitis. *Ther Drug Monit* 2006;28(3):474-6.
40. Schwabe M, Juttner E, Blaich A, Potthoff K, Pisarski P, Waller CF. Cure of ventriculitis and central nervous system shunt infection by *Staphylococcus epidermidis* with vancomycin by intraventricular injection in a liver transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2007;9(1):46-50.
41. Shirai M, Ide K, Sato M, Murakami M, Tanaka Y, Sato A, Chida K. Effect of inhaled vancomycin hydrochloride on elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33(11):1233-9.
42. Maiz L, Canton R, Mir N, Baquero F, Escobar H. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;26(4):287-9.
43. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006;42:S35-S9.
44. Matzke GR. Vancomycin. Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. Third Edition. 1992.
45. Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, Farinotti R, Chastre J, Gibert C. Analysis of vancomycin entry

- into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(2):281-6.
46. Martin C, Alaya M, Mallet MN, Viviand X, Ennabli K, Said R, De Micco P. Penetration of vancomycin into mediastinal and cardiac tissues in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(2):396-9.
 47. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, Franchini C, Concia E. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(5):865-9.
 48. Luzzati R, Sanna A, Allegranzi B, Nardi S, Berti M, Barisoni D, Concia E. Pharmacokinetics and tissue penetration of vancomycin in patients undergoing prosthetic mammary surgery. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(2):243-5.
 49. Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G, Ivry S, Sharony R, Amar R, Uretzky G. Pharmacokinetics of vancomycin administered as prophylaxis before cardiac surgery. *Ther Drug Monit* 2000;22(6):661-7.
 50. Li L, Miles MV, Lakkis H, Zaritsky AL. Vancomycin-binding characteristics in patients with serious infections. *Pharmacotherapy* 1996;16(6):1024-9.
 51. Morita K, Yamaji A. Changes in the serum protein binding of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: the role of serum alpha 1-acid glycoprotein levels. *Ther Drug Monit* 1995;17(2):107-12.
 52. Golper TA, Noonan HM, Elzinga L, Gilbert D, Brummett R, Anderson JL, Bennett WM. Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43(5):565-70.
 53. Harada H, Miyagawa S, Kawasaki S, Hayashi K, Kitamura H, Katsuyama Y, Atobe O, Tada A, Zenda H, Oguma T. Study of the pharmacokinetics of vancomycin in patients with impaired liver function. *J Infect Chemother* 1999;5:104-7.
 54. Martí R, Rosell M, Pou L, García L, Pascual C. Influence of biochemical parameters of liver function on vancomycin pharmacokinetics. *Pharmacol Toxicol* 1996;79(2):55-9.

55. Macias WL, Mueller BA, Scarim SK. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50(6):688-94.
56. Zellner D, Zellner GE, Keller F. Dependence of vancomycin clearance on renal function via regression and bootstrap methods. *J Clin Pharm Ther* 1998;23(2):107-13.
57. Anderson BJ, Allegaert K, Van den Anker JN, Cossey V, Holford NHG. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(1):75-84.
58. De Hoog M, Mouton JW, Van den Anker JN. Vancomycin pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(7):417-40.
59. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2000;38(5):415-26.
60. Penzak SR, Gubbins PO, Rodvold KA, Hickerson SL. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a morbidly obese patient. *Ther Drug Monit* 1998;20(3):261-5.
61. Laiprasert J, Klein K, Mueller BA, Pearlman MD. Transplacental passage of vancomycin in noninfected term pregnant women. *Obstet Gynecol* 2007;109(5):1105-10.
62. Lamarre P, Lebel D, Ducharme MP. A population pharmacokinetic model for vancomycin in pediatric patients and its predictive value in a naive population. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(2):278-82.
63. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004;30:2145-56.
64. Aldaz A, Ortega A, Idoate A, Giráldez J, Brugarolas A. Effects of hepatic function on vancomycin pharmacokinetics in patients with cancer. *Ther Drug Monit* 2000;22:250-7.
65. Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, Thalhammer F, Ehrlich M, Vukovich T, Müller M, Tschernko EM. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(4):1372-5.
66. Gonzalez-Martin G, Acuna V, Perez C, Labarca J, Guevara A, Tagle R. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with

- severely impaired renal function. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(2):71-5.
67. Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981;94(3):343-6.
 68. Birt JK, Chandler MH. Using clinical data to determine vancomycin dosing parameters. *Ther Drug Monit* 1990;12(2):206-9.
 69. Herist KN, Crosby C, McNeill M, Cobb HH, Cook CL. Student assessment of the accuracy of population-based pharmacokinetic parameters in adult patients receiving Vancomycin therapy. In: 107TH Annual Meeting of the American Association of Colleges of Pharmacy, San Diego, California, July 9–12. *Am J Pharm Educ* 2006;70(3):65.
 70. Ambrose PJ, Winter ME. Vancomycin. In: Winter ME. *Basic Clinical Pharmacokinetics*, 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004:451-76.
 71. Lee E, Winter ME, Boro MS. Comparing two predictive methods for determining serum vancomycin concentrations at a Veterans Affairs medical center. *Am J Health-Syst Pharm* 2006;63(19):1872-5.
 72. Abbottbase PKSystem (PKS). Abbott Laboratories Diagnostic Division.
 73. Rodvold KA, Zokufa H, Rotschafer JC. Routine monitoring of serum vancomycin concentrations: can waiting be justified? *Clin Pharm* 1987;6(8):655-8.
 74. Burton ME, Gentle DL, Vasko MR. Evaluation of a Bayesian method for predicting vancomycin dosing *The Annals of Pharmacotherapy* 1989;23(4):294-300.
 75. RxKinetics. Software solutions for pharmacists. Disponible en <http://www.rxkinetics.com/>. Acceso 3 Marzo 2008.
 76. Klansuwan N, Ratanajamit C, Kasiwong S, Wangsiripaisan A. Clearance of vancomycin during high-efficiency hemodialysis. *J Med Assoc Thai* 2006;89(7):986-91.
 77. Bravo JJ, Díaz A, Donado E, Tarragó J, Tato F, Romero R, Sánchez-Guisande D, Mardaras J. Behavior of vancomycin with the new techniques in hemodialysis. *Nefrología* 2005;25(5):527-34.

78. Kielstein JT, Czock D, Schöpke T, Hafer C, Bode-Böger SM, Kuse E, Keller F, Fliser D. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2006;34(1):51-6.
79. Zellner D, Frankewitsch T, Keller F. Synthesis of pharmacokinetic parameters of vancomycin via bootstrap methods. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36(10):554-60.
80. Zoer J, Schrandt-van der Meer AM, van Dorp WT. Dosage recommendation of vancomycin during haemodialysis with highly permeable membranes. *Pharm World Sci* 1997;19(4):191-6.
81. Gu Q, Zhu ZH, Ge M, Ge WH. Pharmacokinetics of vancomycin in continuous veno-venous hemofiltration. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2003;15(2):114-6.
82. DeDdot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(3):259-68.
83. Bellomo R, Ernest D, Parkin G, Boyce N. Clearance of vancomycin during continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Crit Care Med* 1990;18(2):181-3.
84. Manley HJ, Bailie GR, Frye RF, McGoldrick MD. Intravenous vancomycin pharmacokinetics in automated peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001;21(4):378-85.
85. Pea F, Pierluigi V. The antimicrobial therapy puzzle: Could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006;42:1764-71.
86. Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl. 3):S233-S7.
87. Mueller M, de la Peña A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: Kill curves versus MIC. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(2):369-77.
88. Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:893-8.
89. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate

- markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995;28(2):143-60.
90. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus Aureus*. *Am J Health-Syst Pharm* 2000;57(20s):84-9.
 91. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):925-42.
 92. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* 2001;61(6):763-75.
 93. Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med* 2003;31(2):608-16.
 94. Álvarez Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerdá E. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Med Intensiva* 2007;31:6-17.
 95. CDC. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1990-May 1999. *Am J Infect Control* 1999;27:520-32. Disponible en <http://cdc.gov/ncidod/hip/surveill/nnis.htm>. Acceso 29 Febrero 2000.
 96. Schentag JJ. Antimicrobial management strategies for Gram-positive bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29(4 Suppl):N100-N7.
 97. Drlica K, Zhao X. Is “dosing-to-cure” appropriate in the face of antimicrobial resistance? *Reviews in Medical Microbiology* 2004;15:73-80.
 98. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards J Jr; Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):155-64.

99. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:589-96.
100. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl. 1):S42-S50.
101. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999;20(2):303-16.
102. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
103. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 4):S131-S8.
104. Turnidge J. Impact of antibiotic resistance on the treatment of sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35:677-82.
105. Pea F, Viale P. Should the currently recommended twice-daily dosing still be considered the most appropriate regimen for treating MRSA ventilator-associated pneumonia with vancomycin? *Clin Pharmacokinet* 2008;47(3):147-52.
106. Howden BP, Ward PB, Charles PGB, Korman TM, Fuller A, du Cros P, Grabsch EA, Roberts SA, Robson J, Read K, Bak N, Hurley J, Johnson PDR, Morris AJ, Mayall BC, Grayson ML. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004;38:521-8.
107. Grimsley C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81(3):F221-7.
108. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther Drug Monit* 1998;20(6):612-8.
109. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:447-54.
110. Staatz CE, Byrne C, Thomson AH. Population pharmacokinetic modelling of gentamicin and vancomycin in patients with

- unstable renal function following cardiothoracic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61(2):164-76.
111. Santos-Buelga D, Fernández de Gatta MM, Herrera EV, Domínguez-Gil A, García MJ. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(12):4934-41.
 112. Mulla H, Pooboni S. Population pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(3):265-75.
 113. Grasela TH, Guay DR, Awni WM, Ryback MJ, Nahata MC, Reed MD, Matzke GR. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43(2):132.
 114. Schaedeli F, Uehlinger D. Urea kinetics and dialysis treatment time predict vancomycin elimination during high-flux hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63(1):26-38.
 115. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998;20(2):139-48.
 116. Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32(6):669-70.
 117. Food and Drug Administration's guidance for Industry: Population Pharmacokinetics. Disponible en <http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/1852fml.pdf>. Acceso 20 Junio 2008.
 118. European Medicines Agency. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/18599006enfin.pdf>. Acceso 20 Junio 2008.
 119. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977;5(5):445-79.
 120. Bonate PL. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. Hardcover. 2006. ISBN: 978-0-387-27197-2.
 121. Dartois C, Brendel K, Comets E, Laffont C, Laveille C, Tranchand B, Mentre F, Lemenuel-Diot A, Girard P. Overview of model-building strategies in population PK/PD analyses: 2002-2004 literature survey. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(5):603-12.

122. Sheiner L, Beal S. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. III. Monoexponential model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1983;11(3):303-19.
123. Peck CC, Rodman JH. Analysis of clinical pharmacokinetic data for individualizing drug dosage regimens. En Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. *Applied pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring. Applied therapeutics*. San Francisco. Second Edition. 1986, 55-82.
124. Davidian M, Giltinan DM. *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*. Chapman & Hall. 1995.
125. Grasela TH, Sheiner LB. Pharmacostatistical modelling for observational data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991;19(Suppl 5):5-265.
126. Calvo MV, García MJ, Martínez Lanao J, Fernández MM. En: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas MC, Napal Lecumberri V, Valverde Molina E. *Farmacia hospitalaria*, tomo 1. Disponible en <http://sefh.interguias.com/libros/>.
127. Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(4):255-64.
128. Sheiner L, Ludden T. Population pharmacokinetics/dynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992;32:185-209.
129. Maitre P, Buhner M, Thomson D, Stanski D. A three-step approach combining Bayesian regression and NONMEM population analysis: application to midazolam. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991;19(4):377-84.
130. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *J Pharmacokin Biopharm* 1992;20:511-27.
131. Ette EI, Williams PJ, Lane JR. Population Pharmacokinetics III: Design, Analysis, and Application of Population Pharmacokinetic Studies. *Ann Pharmacother* 2004;38(12):2136-44.
132. Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Laveille C, Tranchand B, Girard P, Laffont C, Mentre F. Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(3):221-34.

133. Yano Y, Beal S, Sheiner L. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2001;28(2):171-92.
134. Brendel K, Comets E, Laffont C, Laveille C, Mentre F. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide. *Pharm Res* 2006;23(9):2036-49.
135. Vozech S, Maitre P, Stanski D. Evaluation of population (NONMEM) pharmacokinetic parameter estimates. *J Pharmacokinet Biopharm* 1990;18(2):161-73.
136. Beal S. Validation of a population model. Search the NONMEM Users Net Archive. Disponible en http://www.srga.org/eucastwt/WT_EUCAST.htm. Acceso 21 Mayo 2008.
137. Holford N. The Visual Predictive Check – Superiority to Standard Diagnostic (Rorschach) Plots. Page 14 (2005) Abstr 738 [www.page-meeting.org/?abstract=738].
138. Dudley MN, Ambrose PG. Pharmacodynamics in the study of drug resistance and establishing in vitro susceptibility breakpoints: ready for prime time. *Curr Opin Microbiol* 2000;3(5):515-21.
139. Minto C, Schnider T. Expanding clinical applications of population pharmacodynamic modelling. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(4):321-33.
140. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, Reichl V, Natarajan J, Wong FA, Corrado M. Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(5):1098-104.
141. Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of anti-infectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(11):982-92.
142. Sánchez-Navarro A. Optimización de la terapia antibacteriana mediante análisis farmacocinético/farmacodinámico: predicción de la eficacia con técnicas de simulación de Montecarlo. *Rev Esp Quimioter* 2005;18(3):230-5.

143. Antimicrobial wild type MIC distributions of microorganisms (www.eucast.org). Disponible en http://www.srga.org/eucastwt/WT_EUCAST.htm. Acceso 25 Febrero 2008.

A pesar del frecuente uso de vancomicina en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, no está suficientemente bien caracterizado su perfil cinético en esta población. La mayor tasa de resistencia antimicrobiana habitual en UCI aumenta el riesgo de fracaso terapéutico y la morbi-mortalidad asociada. En este tipo de pacientes diversos factores pueden alterar la disposición de los fármacos, aumentando la variabilidad farmacocinética y el riesgo de que los criterios de dosificación estándar sean inadecuados, contribuyendo a los malos resultados descritos para vancomicina en este entorno clínico. La optimización de la exposición al antibiótico mediante la utilización de criterios farmacocinéticos (PK) y la consideración adicional de criterios farmacodinámicos (PD) puede aumentar la efectividad antimicrobiana y la calidad del cuidado recibido por los pacientes.

De acuerdo con ello los objetivos planteados en esta Tesis Doctoral han sido los siguientes:

- 1.-Estimar los parámetros farmacocinéticos de vancomicina en una representativa población de pacientes de UCI utilizando diferentes estrategias de farmacocinética poblacional.
- 2.- Identificar las variables demográficas, fisiopatológicas y clínicas que influyen en el perfil cinético de vancomicina en este tipo de pacientes.
- 3.- Diseñar estrategias de dosificación inicial para esta población de pacientes y entorno clínico, basadas en criterios PK/PD.

Maria del Mar Fernández de Gatta Garcia
Natalia Revilla
Maria Victoria Calvo
Alfonso Domínguez-Gil
Amparo Sánchez Navarro

Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients

Received: 31 March 2006
Accepted: 27 October 2006
Published online: 13 December 2006
© Springer-Verlag 2006

Electronic supplementary material
Supplementary material is available in the online version of this article at <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0470-5> and is accessible for authorized users.

M. del Mar Fernández de Gatta Garcia (✉) · M. V. Calvo · A. Domínguez-Gil · A. Sánchez Navarro
University of Salamanca,
Pharmacy Department,
Salamanca, Spain
e-mail: gatta@usal.es
Tel.: +34-923-294536
Fax: +34-923-294515

N. Revilla · M. V. Calvo ·
A. Domínguez-Gil
University Hospital of Salamanca,
Salamanca, Spain

Abstract *Aims:* To identify the variables affecting vancomycin pharmacokinetics in medical ICU patients and to evaluate the potential efficacy of dosage schedules by PK/PD analysis. *Design:* A retrospective pharmacokinetic analysis of serum levels obtained in routine vancomycin monitoring was performed. *Setting:* A 12-bed general ICU of a university teaching hospital. *Patients:* Forty-six vancomycin-treated ICU patients fitting the following criteria: over 18 years old; more than three concentration data per patient; absence of renal replacement support, cardiac surgery and neoplastic disorders. *Interventions:* Clinical information was collected from the patients' medical records. Details of vancomycin therapy, dosage and blood sampling times were obtained from pharmacokinetic reports. Population analysis were made by the standard two-stage approach. *Measurements and main results:* Vancomycin clearance and distribution volume were estimated individually assuming

a one-compartment pharmacokinetic model. PK/PD analysis was performed by Monte Carlo simulation. In the ICU patients, higher V_d (nearly twice the quoted value of 0.72 l/kg) and different vancomycin clearance–creatinine clearance relationship were found. Renal function, the APACHE score, age and serum albumin accounted for more than 65% of drug clearance variability. Vancomycin standard dosages led to a 33% risk of not achieving the recommended AUC_{24h}/MIC breakpoint for *Staphylococcus aureus*. *Conclusions:* The population kinetics and PK/PD analyses based on Monte Carlo simulation procedures offer an excellent tool for selecting the therapeutic option with the highest probability of clinical success in ICU patients.

Keywords Vancomycin · ICU patients · Population kinetics · Dosage optimisation · PK/PD analysis · Monte Carlo simulation

Introduction

Patients admitted to intensive care units (ICU) show high rates of infections, and dosage adjustment strategies have emerged as a critical factor in the control of infectious diseases within this clinical setting.

Staphylococcus aureus is the most common pathogen in the ICU, and according to surveillance studies all staphylococcal isolates remain susceptible to van-

comycin [1, 2, 3]. Thus, this glycopeptide is still frequently used in ICU patients. Nevertheless, only limited data are available concerning the kinetic profiles and dosage requirements of this drug in this particular population group. Due to the pharmacokinetic modifications related to clinically ill status [4], higher doses seem to be necessary even when the pathogens have MIC values typical of susceptible microorganisms [5]. This clinical scenario is currently found in Spain, where

glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) strains are not yet documented.

The population approach aims at characterising the pharmacokinetic profile in a target patient group and includes interindividual and residual variability as well as the covariates affecting this. Subpopulations with special features can be identified, and relevant information aimed at tailoring dosage needs for each particular patient according to the clinical variables identified as the determinants of drug kinetics can be obtained. A previous study performed in ICU patients [6] revealed broad variability, together with a significant change in both clearance and the distribution volume during the course of vancomycin treatment; this highlighted the need for population modelling in this kind of patients. Nevertheless, such studies are scarce, except in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support [7] or renal replacement therapy [8].

The increasing development of antimicrobial resistance is one of the main causes of the failure of treatments in infectious diseases. In order to avoid or minimise this problem, particularly in ICUs, several strategies have been implemented, and in this sense, the application of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) criteria [9] is crucial for such a goal to be achieved. Such criteria allow clinicians to predict the potential efficacy of antimicrobial treatments based on patient characteristics and the aetiology of the infection, providing an excellent tool for choice of the best available therapy. In the case of glycopeptides, there is little information concerning this issue, although recently some interesting PK/PD information has been reported for vancomycin [10], supporting the idea that the ratio of the area under the serum concentration-time curve (AUC) and the minimum inhibitory concentration (MIC) is the parameter best correlated to efficacy in vancomycin therapy. Thus, the AUC/MIC ratio is currently accepted as the most relevant surrogate marker for this glycopeptide, and a value of 400 has been proposed as the recommended breakpoint for this parameter as referred to 24 h (AUC_{24h}/MIC).

The dual aim of the present study was first to identify the variables that affect vancomycin profiles in a representative sample of medical ICU patients using sparse serum data collected during routine clinical care, and then to evaluate the dosage schedules to be applied in this group with respect to the probability of achieving the above-mentioned breakpoint for the AUC_{24h}/MIC ratio.

Materials and methods

Study design

This retrospective, non-comparative pharmacokinetic study was conducted at a 662-bed teaching hospital belonging to the University of Salamanca (Spain) in

collaboration with the pharmacy department of the same university.

Informed patient consent was unnecessary because the study involved collection of routine clinical data. However, approval was obtained from the institutional review board of the hospital.

Selection of patients

Initially, all vancomycin-treated patients admitted to the 12-bed general ICU of the above hospital from 1992 to 1998 were selected. The following exclusion criteria were then applied: patient under 18 years old; fewer than three vancomycin concentration-time data available; implementation of renal replacement therapy support, prior cardiac surgery, and the existence of neoplastic disorders.

Data collection

The patient information retrieved addressed clinical diagnosis at discharge; age; gender; height; total bodyweight; mechanical ventilation status; nutritional support; albumin and creatinine serum levels; creatinine clearance (CLcr); and concurrent administration of albumin, aminoglycosides, diuretics and catecholamines. Exitus and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System (APACHE II) score were also collected from the patients' medical records. The APACHE II score was obtained within 24 h after ICU admission; the other variables were recorded at the start of vancomycin treatment as well as on the days of serum sampling to determine vancomycin level. Data pertaining to vancomycin therapy were obtained from pharmacokinetic reports that included the precise timing of drug dosing and blood sampling. For each patient, body surface area and body mass index were estimated according to standard formulas, and body weight on the day of vancomycin initiation was taken into account. Additionally, CLcr values estimated according to the Cockcroft and Gault [11], Jelliffe [12] and Levey [13] formulas were recorded for each patient.

Serum sampling and analytical assay

In recent years, hospital guidelines for vancomycin sampling times have been modified. Thus, they have changed from obtaining peak data (3 h after post-infusion) together with trough samples (15–30 min prior to the next dose) to the current strategy that is mainly based on the latter (trough) levels, peak sampling being implemented only occasionally. A total of 233 vancomycin serum levels were recorded, mostly (80%) corresponding to trough values. Serum vancomycin concentrations were measured with a fluorescence polarisation immunoassay (AxSYM,

Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) with a quantification limit of 2.00 µg/ml and an inter-day variation coefficient of < 7% for all standards. The external quality control used was Unity (Bio-Rad Laboratories).

Pharmacokinetic analysis

Pharmacokinetic analysis was performed assuming the one-compartment model [14], total vancomycin clearance (CL), and the apparent volume of distribution (Vd) being the estimated pharmacokinetic parameters. Population analysis was carried out with the standard two-stage approach. In the first stage, individual parameters were determined by non-linear regression using pharmacokinetic software (PKS, Abbottbase Pharmacokinetic System, version 1.10; Abbott Diagnosis Division, Irving, TX, USA). In the second stage, statistical analysis was applied to the parameters obtained in the first stage.

The area under the curve of vancomycin serum concentrations versus time from 0 to 24 h (AUC_{24h}) was calculated as the daily dose/clearance ratio (D_{24h}/CL). Note that the units of AUC and CL are mg/l*h and l/h/kg, respectively.

Monte Carlo simulations (evaluation of dosage schedules)

The probability of achieving the recommended value of the AUC_{24h}/MIC ratio was estimated by the Monte Carlo simulation technique [15, 16, 17] from the AUC values calculated for each patient included in the study, as described above. Except for GISA strains [18], the MIC values reported for different pathogens by the EUCAST database (www.eucast.org) were used. A log-normal distribution was assumed for the AUC data according to statistical criteria. In the case of the MIC, a discrete distribution based on reported data was considered. Simulations for standard (2000 mg/day) as well as higher doses (up to 5000 mg/day) were performed in order to predict the interest of increasing the daily doses in this population group. Monte Carlo simulation was performed at 10⁴ replicates using the SimulAr program [19].

Statistical analysis

For statistical analysis the SPSS software, version 12.0 (SPSS, Chicago, IL, USA), was used. The results are reported as means and medians, together with their dispersion coefficients. The correlation between pharmacokinetic parameters and continuous variables was established using the Pearson coefficient for normally distributed variables, and using the Spearman coefficient otherwise. Statistical significance was established at the $p < 0.05$ level.

Results

The main characteristics of the patient population selected ($n = 46$) are summarised in Table 1. The most prevalent clinical diagnosis was sepsis ($n = 25$). The origins of primary sepsis were as follows: abdominal (12), respiratory (7), peritonitis (3), catheter (2), abscess (2), endocarditis (1) and urinary (1). Septic shock was recorded in 16 of the patients with sepsis. The remaining patients had severe trauma (15) or a post-surgery status (6).

The mean (standard deviation) and median initial daily dose in these patients were 21.5 (8.3) mg/kg/day and 22.7 mg/kg/day, respectively, administered in intermittent i.v. infusion over 0.5–1 h. It should be noted that 50% of the patients initially received the conventional dosage regimen of 1,000 mg/12 h. Table 2 shows the pharmacokinetic parameters obtained for the overall population together with those corresponding to the different sub-population groups that emerged after excluding the patients who exhibited a given condition.

Since creatinine clearance is known to be the main covariate affecting vancomycin clearance, the influence of several different methods used to estimate this renal function index was tested. Table 3 shows the results of the regression analysis performed to establish the relationship between vancomycin clearance and creatinine clearance for both the estimated data and the individually measured values. Accordingly, the Levey formula is the one recommended to determine creatinine clearance.

Table 1 Description of the patient population studied

Total number of patients	46
Males	30
Females	16
Concomitant administration	
Aminoglycosides	32
Albumin	16
Diuretics	31
Catecholamines	36
Mechanical ventilation	43
Nutritional support	45
Death	14
CL _{cr} > 50 ml/min	23
Body mass index under 30	41
	Mean ± SD
Total body weight (kg)	71.5 ± 12.8
Height (cm)	163.5 ± 6.4
Age (years)	59.3 ± 16.9
Serum albumin (g/dl)	2.3 ± 0.7
CL _{cr} (ml/min)	65.5 ± 48.1
PEEP (cm H ₂ O)	7.3 ± 2.4
FiO ₂ (%)	52.0 ± 19.0
APACHE II score	18.9 ± 8.2

SD, Standard deviation; CL_{cr}, creatinine clearance individually measured; PEEP, positive end-expiratory pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System

The influence of the covariates on pharmacokinetic parameters of vancomycin was analysed with multiple regression techniques and the following equations were selected as the statistically significant predictors of drug clearance in our patient population:

Equation 1 ($r^2 = 0.64$; $p < 0.01$):

$$\text{CL}(\text{ml}/\text{min}/\text{kg}) = 0.660 - 0.016 * \text{age}(\text{years}) - 0.006 * \text{ApII} + 0.380 * \text{Ab} + 0.562 * \text{CLcr}_i (\text{ml}/\text{min}/\text{kg})$$

Equation 2 ($r^2 = 0.68$; $p < 0.01$):

$$\text{CL}(\text{ml}/\text{min}/\text{kg}) = 0.872 - 0.015 * \text{age}(\text{years}) - 0.007 * \text{ApII} + 0.234 * \text{Ab} + 0.346 \text{CLcr}_{\text{Levey}} (\text{ml}/\text{min}/\text{kg})$$

where ApII is APACHE II score, Ab is serum albumin (g/dl), CLcr_i is measured creatinine clearance and $\text{CLcr}_{\text{Levey}}$ is creatinine clearance as estimated by the Levey formula.

Table 2 Vancomycin pharmacokinetic parameters corresponding to the whole population and the subgroups considered

	Mean	CL (ml/min/kg)			Mean	CV%	Vd (l/kg)	
		CV%	Median	FD ₅₀			Median	FD ₅₀
Whole group (n = 46)	0.86	72	0.72	0.49	1.69	128	0.98	0.76
Outliers excluded (n = 44)	0.78	60	0.69	0.48	1.56	123	0.98	0.76
Trauma excluded (n = 31)	0.76	60	0.53	0.45	1.40	75	1.11	0.73
Surgery excluded (n = 40)	0.88	72	0.73	0.49	1.58	128	0.97	0.72
Female excluded (n = 30)	0.88	68	0.73	0.39	2.67	119	1.41	1.70
Body mass index over 30 excluded (n = 41)	0.89	72	0.72	0.59	2.26	125	1.14	1.08

CL, drug clearance; Vd, distribution volume; CV%, variation coefficient; DF₅₀, dispersion factor

Table 3 Regression analysis of the vancomycin clearance-creatinine clearance linear relationship

	r^2	Intercept (95% CI)	Slope (95% CI)
Cockcroft CLcr	0.43*	0.26 (0.16–0.35)	0.41 (0.35–0.48)
Jelliffe CLcr	0.48*	0.22 (0.13–0.32)	0.48 (0.42–0.55)
Levey CLcr	0.52*	0.23 (0.14–0.32)	0.44 (0.39–0.50)
Measured CLcr	0.50*	0.15 (0.05–0.25)	0.77 (0.67–0.87)

CLcr, creatinine clearance; CI, confidence interval *($p \leq 0.01$)

Table 4 Reported vancomycin parameters vs. those obtained in this study

Number of patients	Age (years)	Weight (kg)	CLcr (ml/min)	CL (ml/min)	Vd (l/kg)	Reference
11	46.5 ± 16.6	67.8 ± 5.2	87.6 ± 22.3	62.7 ± 25.3	0.72 ± 0.35	20
50	37.3 ± 11.6	70.3 ± 16.0	76.9 ± 41.0	61.9 ± 22.3	0.55 ± 0.19	21
22	52.4 ± 14.7	71.0 ± 23.8	97.4 ± 35.7	79.2 ± 34.2	0.54 ± 0.22	22
704	44.5 ± 15.9	73.2 ± 17.2	80.2 ± 34.4	78.9 ± 37.1	0.64 ± 0.26	23
15	60.0 ± 9.0	79.0 ± 12.0	82.0 ± 27.1	78.3 ± 32.6	0.65 ± 0.15	24
107	53.4 ± 17.2	77.1 ± 23.1	89.5 ± 28.6	79.5 ± 33.3	0.60 ± 0.20	25
46	59.3 ± 16.9	71.5 ± 12.8	65.5 ± 48.1	60.0 ± 39.7	1.68 ± 2.19	This study

Table 5 Probability (%) of attaining AUC_{24h}/CMI ratio values ≥ 400 for different vancomycin daily doses and several pathogens

Pathogen	Vancomycin daily dose (mg)		
	1000	2000	3000
<i>S. aureus</i>	43.5	78	89.5
Coagulase-neg. staphylococci	28	61	79
<i>S. epidermidis</i>	24.5	55.5	75
<i>S. haemolyticus</i>	31	65	81
<i>S. pneumoniae</i>	86.5	97.5	99
<i>Enterococcus faecalis</i>	26	58	76.5
<i>E. faecium</i>	50	82	91.5

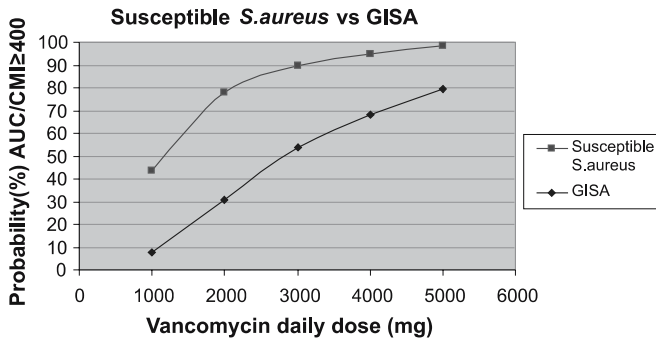


Fig. 1 Influence of *S. aureus* vancomycin susceptibility and daily doses on the probability of attaining $AUC_{24h}/CMI \geq 400$

For comparative purposes, Table 4 shows reported values of vancomycin one-compartment parameters corresponding to non-critically ill patients [20, 21, 22, 23, 24, 25] versus the values obtained in the present study.

Table 5 and Figure 1 illustrate the results of the Monte Carlo simulations.

Discussion

We found that renal function, APACHE II score, age and serum albumin accounted for more than 65% of the vancomycin clearance variability in ICU patients. This population also showed V_d nearly twice as high as the quoted value of 0.72 l/kg. According to PK/PD analysis vancomycin standard dosages led to a 33% risk of not achieving the recommended AUC_{24h}/MIC breakpoint for *S. aureus*.

This study has integrated variability on both drug pharmacokinetics and pathogen susceptibility to evaluate vancomycin dosage in ICU patients. Adequate antibiotic therapy including optimal dosage has a significant impact on clinical outcome in patients with life-threatening infections such as those occurring in ICUs. Clinical failure and the emergence of resistance in this scenario have been related to inadequate dosage schedules. However, no useful guidelines for vancomycin dosage individualisation are available for ICU patients. The effect of patient pathophysiological status on drug disposition and the pronounced heterogeneity of critically ill populations should be taken into account with a view to improving the precision and appropriateness of dosage selection in this target population. The available data evaluating vancomycin pharmacokinetics in ICU patients are scarce, and studies aimed at applying the PK/PD approach to this specific population have not yet been attempted. The present study addresses the above issues and aims at finding clinically useful information that will allow the prediction and estimation of the correct dose for each particular ICU patient on vancomycin therapy.

In light of these clinical aims, a simple pharmacokinetic model that permits both the implementation of the two-stage approach and the use of limited serum data per patient was selected for our population analysis. A broad clinical diagnosis was also allowed so that the population would be typical of what may be encountered in this clinical setting. As reported for other antibiotics, interindividual variation in vancomycin pharmacokinetics is considerable in the case of ICU patients, and the increased V_d value generally ascribed to the sepsis-induced “third space” [26] is noticeable. Both observations could also be partly explained in terms of the methodology used in the present work, i.e. the two-stage and one-compartment model. Pharmacokinetic modifications in our ICU patients are evident, however, when comparing these findings with the values reported using similar approaches in “conventional” patients (Table 4). Any covariate, apart from body weight – which was used as normalisation factor – could explain the large interindividual differences observed in V_d , whereas CL_{cr} , measured individually in the patients or estimated using Levey’s formula, accounts for more than 50% of the variability in clearance. Moreover, the vancomycin clearance- CL_{cr} relationship obtained in our ICU population differed from those used for dosage individualisation [27]. This confirms the need to design useful guidelines for vancomycin dosage individualisation in ICU patients such as those reported in the present work. In addition to its CL_{cr} dependence, vancomycin clearance has been related to pathological (APACHE II) and clinical (age and albumin) characteristics, both explaining an additional 16% of variability in the parameter. Albumin influence on vancomycin clearance does not seem to have a plausible physiological basis. However, this may be due to albumin being a surrogate of illness severity or other non-recorded covariates. This would compromise the predictive ability of our model for other ICU populations. Confirmation of this hypothesis by prospective assays would be interesting.

Equations 1 and 2 permit not only the individual prediction and estimation of vancomycin clearance but also provide a simple method of dosage optimisation: the appropriate daily dose can be easily calculated as the product of the target AUC_{24h} and the patient-predicted drug clearance. This predictive model remains valid throughout the treatment providing changes in included covariates are recorded and used in the corresponding equation, allowing dose adjustment according to patient evolution.

The Monte Carlo simulation techniques have recently been incorporated in the antimicrobial therapy field as a methodological strategy to take into account the pharmacokinetic and pharmacodynamic variability in PK/PD analysis. Their main interest lies in the possibility of using population pharmacokinetics to predict the potential efficacy of different dosage schedules in patients belonging to different population groups, when

therapeutic drug monitoring is not possible, as long as the population model is available. The reliability of this approach, however, is directly related to the adequacy of the population model, and it will not perform better than, or replace, predictions from real data coming from measured serum concentrations.

In the present study this technique was applied for the first time to vancomycin. The results of Monte Carlo simulation revealed that doses of 3,000 mg or even 4,000 mg daily may be necessary to reach the highest probability of efficacy when susceptible *S. aureus* strains are involved in the infectious process. Similar results were found for other *Staphylococcus* isolates (Table 5). The advantages of the proposed procedure over the more popular so-called single-point analysis [28], which is based on use of the mean pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, lie in the possibility of estimating the level of uncertainty of predictions, since PK/PD variability is considered for risk analysis. Monte Carlo simulation provides information on what is probable, while single-point analysis merely shows what is possible. The differences between the two – probable and possible – become more relevant as the pharmacokinetic and pharmacodynamic variabilities increase, as occurs in ICU patients. For example, let us consider one of our prototype patients (59.5 years old, serum albumin level 2.3 g/dl, CLcr 65.5 ml/min, weight 71.5 kg and APACHE II score 18.9), for whom the estimated drug clearance according to Eq. 1 would be 0.984 ml/min/kg corresponding to 0.059 l/h/kg. A dose of 23.6 mg/kg/day would be estimated as the optimum to reach a target AUC_{24h}/MIC of 400 if a MIC of 1 mg/l is assumed. Nevertheless, the Monte Carlo simulation affords a probability of clinical success of only 70% for such a dose, highlighting the relevance of PK/PD variability in risk analysis.

Regarding GISA strains, doses as high as 5,000 mg/day lead to a maximum probability of clinical outcome of only 80% for a value of 400 as the breakpoint (Fig. 1). From these findings, a vancomycin dosage of 2,000 mg/day should be questioned as a standard schedule in ICU patients, and the need for higher doses tailored according to population kinetics and pathogen susceptibility seems evident. The results also point to the suitability of considering antimicrobial agents other than vancomycin when GISA strains are involved, as suggested by other authors [29].

In summary, the application of our results to clinical practice would consist of the following:

1. Use of Eq. 1 or Eq. 2 to estimate the patient's vancomycin clearance (ml/min/kg) followed by the unit conversion to l/h/kg.
2. Estimation of daily dose from the product of the latter and the desired (target) AUC_{24h} or AUC_{24h}/MIC , if available.
3. Use of Fig. 1 to obtain directly the recommended dose for any probability of attaining the AUC_{24h}/MIC of ≥ 400 (for susceptible *S. aureus* and GISA) or to evaluate any dosing regimen used in this population group.

We believe that the model can be applied provided the patient and pathogen populations fit those considered in our study. If this is not the case, the same methodological procedure could be followed but the actual pharmacokinetics (relationship between drug clearance and patient variables) and pharmacodynamic modelling (MIC distribution) would have to be used. Note that neither infusion duration nor AUC_{24h}/MIC breakpoint affects the usefulness of the model.

Despite the shortcomings of this study, due to its retrospective nature and the lack of patient outcome evaluation, our findings emphasise the risk of vancomycin underdosing in ICU patients, possibly leading to an unfavourable clinical outcome in therapy with this drug.

Other factors besides the $(AUC)_{24h}/MIC$ ratio have been reported as variables affecting the clinical outcome for ICU patients treated with vancomycin [29]. Nevertheless, optimisation of the above PK/PD index should be the goal when attempting to optimise vancomycin dosage schedules, since this shows the highest statistical correlation with response and, more importantly, it is the only circumstance that can be modified and consequently optimised by dosage adjustment. The patient's physiopathological condition and pathogen susceptibility cannot be avoided or modified but merely considered when antimicrobial treatment is initiated. Application of population kinetics together with PK/PD analysis based on Monte Carlo simulation, as performed in this study, offers an excellent tool to select the therapeutic option with the highest probability of clinical success not only in ICU patients but also in any other population. The reliability of this approach reinforces the interest of population pharmacokinetics as a tool for the optimisation of drug therapy. Prospective validation of the proposed model would be desirable.

Acknowledgements. The authors thank the staff of the Intensive Care Medicine Department of the University Hospital of Salamanca for use of their facilities and collaboration.

References

- Johnson AP, Henwood C, Mushtaq S, James D, Warner M, Livermore DM, The ICU Study Group (2003) Susceptibility of Gram-positive bacteria from ICU patients in UK hospitals to antimicrobial agents. *J Hosp Infect* 54:179–187 DOI 10.1016/S0195-6701(03)00145-2
- Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR (2004) Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 24:111–118 DOI 10.1016/j.ijantimicag.2003.12.019
- Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF, Wenzel RP (2004) Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit – a European and North American surveillance study (2000–2002). *Ann Clin Microb Antimicrob* 3:14 DOI 10.1186/1476-0711-3-14
- Power BM, Forbes AM, van Heerden VP, Ilett KF (1998) Pharmacokinetics of drug used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 34:25–56
- Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M (2000) High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother* 45:329–335
- Polard E, Le Bouquin V, Le Corre P, Kérebel C, Trout H, Feuillu A, Le Verge R, Mallédant Y (1999) Non steady state and steady state PKs Bayesian forecasting and vancomycin pharmacokinetics in ICU adult patients. *Ther Drug Monit* 21:395–403
- Mulla H, Pooboni S (2005) Population pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Clin Pharmacol* 60:265–275 DOI 10.1111/j.1365-2125.2005.02432.x
- DelDot ME, Lipman J, Tett SE (2004) Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 58:259–268 DOI 10.1111/j.1365-2125.2004.02143.x
- Sánchez Navarro A, Sánchez Recio MM (1999) Basis of anti-infective therapy: pharmacokinetic–pharmacodynamic criteria and methodology for dual dosage individualisation. *Clin Pharmacokinet* 37:289–304
- Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham C, Schentag JJ (2004) Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 43:925–942
- Cockroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31–41
- Jelliffe RW (1973) Creatinine clearance: beside estimate. *Ann Intern Med* 79:604–605
- Levey AS, Bosch JP, Breger Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 130:461–470
- Matzke GR (1992) Vancomycin. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (eds) *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. Applied Therapeutics*, Vancouver, pp 1–31
- Bonate PL (2001) A brief introduction to Monte Carlo simulation. *Clin Pharmacokinet* 40:15–22
- Mouton JW, Schmitt-Hoffman A, Shapiro S, Nashed N, Punt NC (2004) Use of Monte Carlo simulations to select therapeutic doses and provisional breakpoints of BAL9141. *Antimicrob Agents Chemother* 48:1713–1718
- Sánchez Navarro A (2005) Optimización de la terapia antibacteriana mediante análisis farmacocinético/farmacodinámico: predicción de la eficacia con técnicas de simulación de Montecarlo. *Rev Esp Quimioterap* 18:230–235
- Kantzanou K, Tassios PT, Tseleni-Kotsovoli A, Legakis NJ, Vatopoulos AC (1999) Reduced susceptibility to vancomycin of nosocomial isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 43:729–731
- <http://www.simularsoft.com.ar/>
- Matzke GR, Mc Gory RW, Halstenson CE, Keane WF (1984) Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 25:433–437
- Rybak MJ, Boike SC (1986) Monitoring vancomycin therapy. *DICP* 20:757–761
- Birt JK, Chandler MHH (1990) Using clinical data to determine vancomycin dosing parameters. *Ther Drug Monit* 12:206–209
- Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ (1994) Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender and body weight. *Ther Drug Monit* 16:513–518
- Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G, Ivry S, Scharony R, Amar R, Uretzky G (2000) Pharmacokinetics of vancomycin administered as prophylaxis before cardiac surgery. *Ther Drug Monit* 22:661–667
- Rushing TA, Ambrose PJ (2001) Clinical application and evaluation of vancomycin dosing in adults. *J Pharm Technol* 17:33–38
- De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert A (2002) Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet* 41:1135–1151
- Zellner D, Zellner GE, Keller F (1998) Dependence of vancomycin clearance on renal function via regression and bootstrap methods. *J Clin Pharm Ther* 23:107–113
- Ambrose PG, Quintiliani R (2000) Limitations of single point pharmacodynamic analysis. *Pediatr Infect Dis J* 19:769
- Schentag JJ (2001) Antimicrobial management strategies for Gram-positive bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 29(suppl 4):S100–S107



Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis

Journal:	<i>British Journal of Clinical Pharmacology</i>
Manuscript ID:	draft
Manuscript Type:	PK-PD relationships
Date Submitted by the Author:	
Complete List of Authors:	<p>Revilla, Natalia; University Hospital of Salamanca, Service of Pharmacy Martin-Suarez, Ana; University of Salamanca, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology Perez Paz, Marta; University Hospital of Salamanca, Intensive Care Unit Martin Gonzalez, Felix; University Hospital of Salamanca, Intensive Care Unit Fernandez de Gatta, María del Mar; University of Salamanca, Pharmacy and Pharmaceutical Technology</p>
Key Words:	Vancomycin, Intensive care unit, Population pharmacokinetics, Pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD, Dosage individualization, AUC ₂₄ /MIC



TITLE PAGE:**Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population
pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis**

Natalia Revilla,¹ Ana Martin-Suarez,² Marta Paz Perez,³ Felix Martin Gonzalez,³ M^a del Mar Fernandez de Gatta²

¹Service of Pharmacy, University Hospital of Salamanca; ²Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, University of Salamanca and ³Intensive Care Unit, University Hospital of Salamanca. Spain.

Submitting author:

Prof. Maria del Mar Fernandez de Gatta

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Facultad de Farmacia. Avda. Lcdo. Mendez Nieto

37007 Salamanca Spain

FAX: +34 923 29 45 15

TELEPHONE: +34 923 29 45 36

E-MAIL: gatta@usal.es

Running head: PK/PD analysis of Vancomycin dosing in ICU patients

Keywords: Vancomycin, intensive care unit, population pharmacokinetics, pharmacokinetics/pharmacodynamics or PK/PD, AUC₂₄/MIC, dosage individualization.

N° of words: 4057

N° tables and figures: 3 tables, 2 figures.

What is already known about this subject

- Despite the frequent use of vancomycin in intensive care unit (ICU) patients, few studies aimed at characterising vancomycin population pharmacokinetics have been performed in this critical population.
- Population pharmacokinetics, coupled with pharmacodynamic analysis in order to optimize drug exposure and hence antibacterial effectiveness, has been little applied in these specific patients.

What this study adds

- Our population model characterizes the pharmacokinetic profile of vancomycin in adult ICU patients, higher distribution volume values (V) being observed when the patient's serum creatinine (Cr_{Se}) was greater than 1 mg dl^{-1} .
- Age and creatinine clearance (CL_{Cr}) were identified as the main covariates explaining the pharmacokinetic variability in vancomycin CL.
- Our pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis should aid clinicians to select initial vancomycin doses that will maximize the rate of response in the ICU setting, taking into account the patient's age and renal function as well as the susceptibility of *Staphylococcus aureus*.

SUMMARY

AIMS

To estimate the vancomycin pharmacokinetic profile in adult ICU patients.

To assess vancomycin dosages for increasing the likelihood of optimal exposure.

METHODS

569 concentration-time data from 191 patients were analysed using a population pharmacokinetic approach (NONMEMTM). External model evaluation was made in 46 additional patients. The 24-hour area under the concentration-time curve (AUC_{24}) was derived from the final model. Minimum inhibitory concentration (MIC) values for *S. aureus* were obtained from the EUCAST database. $AUC_{24}/MIC \geq 400$ was considered as a PK/PD efficacy index. The probability of different dosages attaining the target considering different strains of *S. aureus* and patient subgroups was estimated with Monte Carlo simulation.

RESULTS

Vancomycin CL showed a significant dependence on patient age and renal function whereas serum creatinine $>1 \text{ mg l}^{-1}$ increased the V value more than two-fold. For our representative ICU patient - 61 years, 73 kg, $Cr_{Se}=1.4 \text{ mg dl}^{-1}$, measured $CL_{Cr}=74.7 \text{ ml min}^{-1}$ - the estimated values were $CL=1.43 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ and $V=2.04 \text{ l kg}^{-1}$. The cumulative fraction of response for a standard vancomycin dose (2 g/day) was less than 25% for VISA strains, and 33% to 95% for susceptible *S. aureus*, depending on patient characteristics.

CONCLUSIONS

Simulations provide useful information regarding the initial assessment of vancomycin dosing, the conventional dosing regimen probably being suboptimal in adult ICU patients. A graphic approach provides the recommended dose for any selected probability of attaining the PK/PD efficacy target or to evaluate the cumulative fraction of response for any dosing regimen in this population.

Introduction

Patients admitted to the ICU often require antibiotherapy to treat complicated infections. More than 70% of *Staphylococcus aureus* isolates in ICUs are methicillin-resistant, and vancomycin has long been the gold standard for presumed or known infections caused by this pathogen[1]. In the critical care setting, high rates of antimicrobial resistance raise the risk of poor outcomes. Several studies have reported almost twice the mortality in patients infected by a pathogen not effectively treated with empirical antibiotic regimens[2-5]. Moreover, in critically ill patients several pathophysiological conditions that alter drug disposition and increase their pharmacokinetic variability could lead to drug underexposure if they are not taken into account[6].

Optimizing antibiotic exposure by linking pharmacokinetic and pharmacodynamic principles may improve antimicrobial effectiveness and the quality of care[7]. For vancomycin, the AUC_{24}/MIC ratio seems to be the PK/PD index that is best correlated with efficacy. A strong correlation between such an index and the clinical and bacteriological responses to vancomycin in patients with lower respiratory tract infections has been demonstrated, suggesting its use as a surrogate marker when determining vancomycin dosage regimens or treatment failure[8]. A recent paper focusing on the most appropriate vancomycin regimens for treating methicillin-resistant *S aureus* ventilator-associated pneumonia also supports pharmacodynamic concepts in the use of vancomycin[9]. However, for this antibiotic the best dosing regimen according to PK/PD principles has been little considered[10-12]. The application of population kinetics with PK/PD analysis based on Monte Carlo simulation is an excellent tool for defining dosage strategies aimed at estimating the likelihood that the antibiotic will effectively treat a specific cohort of patients[13]. This integrated approach allows consideration of the variability in pharmacokinetic parameters but also in the susceptibility of the target pathogen. In order to obtain a more realistic picture of therapeutic

outcomes, a well defined population PK model obtained from a specific cohort of patients is crucial because variability in the MIC can be obtained from surveillance studies[14]. The nonlinear mixed-effect approach implemented in the NONMEM™ software is the most reliable and frequent methodology in population PK analysis[15]. To our knowledge, only one previous study in a small population of ICU patients has used such an approach for vancomycin modelling[16]. On the basis of this, the aims of this study were to develop and validate a population PK model for vancomycin in a large number of ICU patients, and to assess -by Monte Carlo simulation- the vancomycin dosages required to increase the probability of attaining a target PK/PD index in this critically ill population.

Methods

Patients and study design

Adult (≥ 18 year-old) vancomycin-treated patients admitted to the medical ICU of the University Hospital of Salamanca (an 837-bed teaching hospital) over a period of 6 years (1999-2004) were enrolled in this retrospective, non-comparative study. Patients with neoplastic disorders, prior cardiac surgery, and renal replacement therapy, and those for whom vancomycin concentration-time data were unavailable were excluded after a review of their clinical history. In the population selected for model building (191 patients), the data carefully recorded for each patient were: age, gender, exitus, main diagnosis at discharge and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System (APACHE II) score within 24 hours after admission to the ICU[17]. Total body weight, height, mechanical ventilation status, nutritional support, fluid balance, serum albumin, Cr_{Se} , 24 h-measured CL_{Cr} and concurrent administration of diuretics and vasoactive drugs were recorded along the patients' stay in the ICU. When the measured CL_{Cr} was unavailable (8% of data) the CL_{Cr} estimated with the

Levey formula was obtained[18]. For Cr_{Se} and serum albumin, quantification/sensitivity limits of 0.5 mg dl^{-1} and 1 mg dl^{-1} were assumed respectively.

Data acquisition for the validation population (46 patients, 73 concentration data) was accomplished after the population analysis had been completed (over period 2007-2008), so only selected covariates were recorded.

Data pertaining to vancomycin therapy and plasma concentrations were obtained from the database of the Clinical Pharmacokinetics Service of hospital, which includes the precise timing of drug dosing and blood sampling.

Approval from the Institutional Review Board of Hospital was obtained. Informed patient consent was unnecessary because the study involved the collection of routine clinical data.

Blood sampling and vancomycin assays

A total of 569 measured vancomycin concentrations were recorded, mostly (79.8%) corresponding to $C_{(min)}$ values (0-60 minutes pre-dose). The number of concentration data per patient ranged from 1 to 19 (mean = 2.98).

Vancomycin plasma concentrations were measured by fluorescence polarization immunoassay (AxSYM; Abbott Laboratories, Abbott Park, EEUU). The quantification limit was 2.00 mg l^{-1} and the intra- and interassay coefficients of variation were $<7\%$ over the entire calibrator range (7 to 75 mg l^{-1}). The external quality control used was Unity (Bio-Rad Laboratories). Concentrations at or below the quantification limit were not considered in the study.

Population pharmacokinetic analysis

Population PK analysis quantifies the variability among individuals in the population for a particular model, and attempts to explain them based on individual dependent covariates. The

concentration *versus* time data for vancomycin were analysed with the nonlinear mixed effects modelling approach[19], using NONMEN™ (Version 5, level 1.1, GloboMax LLC, Hanover, MD, USA). The first-order conditional estimation method with interaction (FOCE INTERACTION) was used, and the ADVAN1 TRANS2 subroutines were applied. Only the fits in which convergence with the estimation of the variance-covariance matrix was reached were considered. A one-compartment model with zero-order input and first-order elimination was assumed as the basic structural model because the available information did not allow a more realistic two-compartment model. The parameters of the structural model were CL and V.

Several error models were investigated to describe the inter-subject and residual variability. The former, which quantifies differences between individual and population parameters, was finally modelled as an exponential random effect by the following equations:

$$CL_{ij} = CL \cdot e^{\eta_{CL}} \quad V_{ij} = V \cdot e^{\eta_V}$$

where CL_{ij} and V_{ij} denote the parameter for the i^{th} subject, CL and V the mean value of parameters for the population, and η_{CL} and η_V a random inter-individual variable that is normally distributed with zero mean and variance ω . The potential covariance of the parameters was also investigated with full blocks of ω s.

The residual unexplained variability was finally modelled as an additive error model:

$$C_{obs_{ij}} = C_{pred_{ij}} + \epsilon_{ij}$$

where $C_{obs_{ij}}$ and $C_{pred_{ij}}$ denote the j^{th} observed and predicted vancomycin concentrations for the i^{th} subject respectively and ϵ_{ij} the j^{th} measurement error for the i^{th} subject. This error includes model misspecification, errors in reported dosing or sampling times, analytical errors and intra-subject variability. It is assumed to be independent and identically distributed, with a normal distribution around the mean zero and variance σ .

Model selection was based on the precision of parameter estimates, goodness-of-fit plots, and the minimum value of the objective function (OF) provided by NONMEM™. A difference of 3.84 and 6.63 points in the OF between two nested models differing in one parameter was significant at the 5% and 1% levels, respectively. Since some models compared were not nested, OF was not used directly, and the value of the Akaike Information Criteria (AIC)[20] was used instead.

The potential effect of covariates on the pharmacokinetic parameters was first examined from the NONMEM™ output results, using the Xpose™ (Version 3.1) package and generalized additive modelling (GAM) to graphically identify the most likely influential covariates. For covariates accounting for less than 20% of missing values, the mean patient or population value was assumed. A stepwise forward selection approach was used for covariate inclusion in the population model. A basic population model without covariates was initially selected and each covariate was added individually to this basic model, testing several regression equations. Covariates were included in the model when a significant reduction in OF was obtained ($P < 0.05$). Then, backward elimination was performed. Each covariate was removed independently from the model ($P < 0.01$) to confirm its relevance. This conservative approach ensured that only the most meaningful covariates entered the final model[21].

Model Validation

External validation was used to evaluate the predictive performance of the final population model[22]. This model was used in the validation data set to obtain, using NONMEM™, individual parameters and vancomycin plasma concentrations at the same times as those actually observed. Comparison between the model-predicted and observed concentration data was performed by estimating the standardized prediction errors[23]. The population standard deviation (SD_{pop}) was obtained from the residual (RES) and weighted residual (WRES)

values of the NONMEM™ output ($SD_{pop} = |RES/WRES|$). Moreover, the number of observed concentration data within the defined interval of the predicted concentration data (PRED) as $[PRED \pm 2 * SD_{pop}]$ was estimated. Ideally, 95% of observed concentrations should be within such an interval.

Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis

The CL derived from the final population model was estimated for each patient using the NONMEM™ “POSTHOC” option. The AUC_{24} was calculated as the daily dose/CL ratio. The units used were $mg\ l^{-1}\ h$ for AUC_{24} and $l\ h^{-1}\ kg^{-1}$ for CL. The AUC_{24}/MIC ratio was the goal for vancomycin treatment optimization and a value of ≥ 400 was fixed as the target[8].

The potential pathogens selected for PK/PD analysis were vancomycin-susceptible and vancomycin-intermediate susceptibility (VISA) strains of *S. aureus*. The MIC values reported for this pathogen by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) database (www.eucast.org)[14] were used, except for the VISA strains[24].

The cumulative fraction of response, which is an estimate of the proportion of the population achieving a certain value of the PK/PD index, was calculated on the basis of Monte Carlo simulations[25]. A log-Gaussian distribution was assumed for the AUC_{24} data, whereas for MICs a discrete distribution based on the reported data was considered[14,24]. Monte Carlo simulation was performed on 10^4 replicates, using the SimulAr program[26].

Results

Patient characteristics

A total of 191 adult ICU patients, 126 males and 65 females, (569 concentration-time data) were available for pharmacokinetic modelling. The most prevalent clinical diagnoses were severe trauma ($n=81$), post-surgery situations ($n=50$), sepsis ($n=49$); septic shock was present

in 13 septic patients), and respiratory infections and pneumonia (n=66). Thirty-five patients underwent multiorgan failure, 30 developed respiratory distress syndrome, and 15 hypovolaemic shock. Exitus during vancomycin therapy occurred in 69 patients. Mechanical ventilation and parenteral nutritional support were implemented in 87% and 46% of patients, respectively, whereas vancomycin concurrent with albumin, furosemide or catecholamines was administered in 21%, 64% and 71% of patients. Other relevant characteristics of the patient population obtained at the start of vancomycin therapy are summarised in table 1. Vancomycin doses were given either as intravenous infusions over 60 min (n=406) or continuously (n=14). The initial dose was 1000 mg/ 12h for 42% of patients, and 1000 mg/ 24h for 20%. Ten patients received vancomycin in different admission episodes.

The population for model validation (46 patients, 73 concentration data) showed similar characteristics to the patients included for building the model. The mean and standard deviation for age, body weight, Cr_{Se} and CL_{Cr} of this population were 58.7 ± 16.6 years; 73.1 ± 19.8 kg; 1.0 ± 0.7 mg dl⁻¹ and 67.3 ± 48.6 ml min⁻¹; respectively.

Population pharmacokinetic analysis

Generalized additive modelling (GAM) identified the measured CL_{Cr} , Cr_{Se} , exitus, Apache II score and age as the best predictors of vancomycin clearance; and exitus, age, CL_{Cr} , Cr_{Se} and fluid balance for V. Later NONMEMTM hypothesis testing for the influence of covariates on pharmacokinetic parameters afforded the results plotted in figure 1. The following equation describes the final covariate model for vancomycin in our ICU patients:

$$CL \text{ (ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}) = 0.67 * CL_{Cr} \text{ (ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}) + AGE \text{ (years)}^{-0.24}$$

$$V \text{ (l kg}^{-1}) = 0.82 * 2.49^A$$

where A is a dichotomous covariate coded as A=0 if $Cr_{Se} \leq 1$ mg dl⁻¹, and A=1 if $Cr_{Se} > 1$ mg dl⁻¹.

Table 2 summarizes the population pharmacokinetic estimates from the basic and final models. All pharmacokinetic parameters of the final model were reliably estimated, since the percentage of relative standard error was less than 20%, except for V. A 20% decrease in inter-individual variability was obtained upon including age and the measured CL_{Cr} as covariates for the CL regression equation. Consideration of Cr_{Se} as a dichotomous covariate accounted for nearly 60% inter-individual variability. For the final model, the residual variability expressed as percentage (CV%) in relation to mean concentration of 12 mg l^{-1} was 35%.

Model evaluation

The predictive performance of the final model was evaluated with the standardized prediction errors. The mean \pm SD values obtained were $0.14 \pm 0.70 \text{ mg l}^{-1}$. The 95% confidence interval $[-0.03-0.30 \text{ mg l}^{-1}]$ included the zero value and all observed concentration data lay within the prediction interval.

Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis

On the basis of the results obtained in the population model, the cumulative fraction of response providing the proportion of the population that achieved an AUC/MIC ratio ≥ 400 was estimated for several population subgroups, depending on the age and CL_{Cr} of patients. Figure 2 shows this fraction for each population subgroup and pathogen (susceptible and VISA strains of *S. aureus*) obtained with Monte Carlo simulations. As expected, the influence of the patients' renal function and age were clinically significant. Thus, for susceptible *S. aureus* 2 g/day, the standard recommended vancomycin dose, afforded an estimated cumulative fraction of response of 95.5% for patients with age > 65 years and $CL_{CR} < 60 \text{ ml min}^{-1}$; but was only 33.4% for patients with age < 65 years and $CL_{CR} > 60 \text{ ml min}^{-1}$. When the

simulations were done for the VISA strains, the corresponding values were only 23.9 and 0.2%.

Discussion

In the present study we first obtained and validated vancomycin population pharmacokinetic parameters in a representative group of ICU patients and then we applied these to evaluate the presumed efficacy of different daily doses using a PK/PD approach via Monte Carlo simulation.

Characterization of the population vancomycin pharmacokinetic profile in ICU patients is supported by the still frequent use of this antibiotic in this setting and a generalized lack of high-quality data on vancomycin disposition in this cohort of patients[27-29]. The “creeping“ of the MICs of staphylococcal organisms now demands maximum antibiotic efficacy from modified dosing regimens[30,31], especially in the context of critically ill patients, in whom early and appropriate antibiotic therapy is an essential factor for improving clinical outcomes.

Vancomycin disposition has usually been described using the two-compartment pharmacokinetic model, but in the clinical setting limited sample acquisition, as well as focusing on trough concentrations, normally only permits one-compartmental models. Despite the poor design, these data can provide more representative results of the population studied if a large number of patients is analysed. Considering the small case series reported in the literature to date[16], the size of our study population (191 patients) appears to be adequate.

The basic population pharmacokinetic model obtained without covariates points to a larger vancomycin V for ICU patients, although the available information did not allow the distributive phase to be described adequately. The extended interindividual and residual variabilities of this model emphasize the need for seeking covariates that could account for such diversity. Body weight was included in the model before the evaluation of other

covariates in order to facilitate its subsequent application for vancomycin dosage individualization. Furthermore, weight-corrected pharmacokinetic parameters produced a slight improvement in fit and did not affect covariate selection.

In the final population pharmacokinetic model obtained in this study, CL_{Cr} and patient age were the most influential covariates as regards vancomycin clearance. Although this type of relationship is well known for vancomycin, the inclusion of both variables in the clearance regression equation is an unusual finding, probably owing to covariance[12]. This could be due to the use of the estimated CL_{Cr} which necessarily takes into account age and affords a small covariate range, reducing the capacity of NONMEM™ to detect any effect. Instead, we used the 24-hour measured CL_{Cr} , which is the most effective way to calculate renal function in ICU populations, affording a wide CL_{Cr} range for which no age or weight is required. Another explanation could be that marked changes in the renal function of ICU patients due to a range of factors, such as sepsis, patient hydration status or concomitant medication usage, may mask the well known relationship between CL_{Cr} and age. We wish to emphasize that the NONMEM™ correlation estimated between the corresponding regression coefficients (θ_1 and θ_2) was less than 40%. In fact, patient age seems to explain some additional variability in vancomycin clearance that CL_{Cr} does account for. To our knowledge, no previous population models have demonstrated a relationship between vancomycin V and renal function[16,32-35]. In the patients with $Cr_{Se} > 1 \text{ mg dl}^{-1}$, the V value was more than two-fold higher than in the patients with a Cr_{Se} value below this threshold (2.03 vs. 0.82 l kg^{-1}). This result is coherent with observed trends of increased V values for patients with renal insufficiency[36]. In the present study, the large increase in V found in patients with $Cr_{Se} > 1 \text{ mg dl}^{-1}$ could possibly reflect the influence of critical illness[16,32,33,37]. Thus, in our cohort of patients with $Cr_{Se} > 1 \text{ mg dl}^{-1}$ we observed higher values for hydration status, the Apache II score and age, as well as a greater proportion of patients with septic shock and hypoalbuminaemia. In addition,

the intermediate models also pointed to the possible influence of those variables ($P < 0.05$) on V (see Figure 1). The high V typically seen in ICU patient populations has generally been ascribed to fluid shifts but may also be increased by the presence of other events: hypoalbuminaemia, mechanical ventilation, extracorporeal circuits...[37].

Our results point to general rather than population-specific covariates as predictors of vancomycin pharmacokinetic parameters. This is in agreement with other adult population studies published for this antibiotic using nonlinear mixed-effect models (Table 3) showing CL_{Cr} , age and weight as the only covariates influencing vancomycin disposition. Our final population model afforded comparable results for interindividual variability on CL (30%), the lowest interindividual variation for V (23%), and similar residual variability. These figures, in a broad heterogeneous group of patients such as the critically ill, cannot be considered high. Interindividual variability is characteristic of ICU populations and the reported values are significantly higher than those typically seen in patient populations not admitted to the ICU[38]. In a similar but smaller ICU population, higher variability, possibly due in part to methodological issues, has also been reported[12].

The results concerning the external evaluation of the population pharmacokinetic model guarantee its predictive ability with a minimum bias and 100% of concentrations within the prediction interval. Analysis of the predictability of several *a priori* methods of vancomycin dosing reveals differences of 2.5 to 5 mg l⁻¹ between predicted and measured trough concentrations and less than 50% of data within the 25 and 50% interval prediction[39].

From our external evaluation, the population model could be used to estimate individualized dosage guidelines with a Bayesian approach for ICU patients. It should be noted that alternative models available for this specific patient population are flawed by methodological issues (two-stage approach and sampling size)[12,16]. However, the size of our population

study is clinically adequate and its simple structure should allow easy implementation in clinical software and its application in dosage individualization.

Pharmacokinetics could be an important constituent of antibiotic efficacy by predicting drug exposure, but pharmacodynamic goals and pathogen susceptibility must also be considered to ensure clinical efficacy. Accordingly, the second aim of this study was to integrate the variability associated with the pathogenic agent into the pharmacokinetic analysis. Several PK/PD indices have recently emerged as surrogate markers for successful clinical outcomes of antibiotherapy, and they combine patient-specific PK parameters and their variability with specific susceptibility data concerning the strain of microorganism in question. The MIC values and their associated variability can be obtained within the typical clinical setting or from surveillance databases, such as EUCAST. Using this kind of data, Monte Carlo simulations have been implemented as useful techniques to predict the proportion of patients in different population groups who will achieve the desired PK/PD target when different strains or pathogens are treated.

One previous study in patients with haematological malignancies using a similar PK/PD approach and the same MIC distribution values reported similar results concerning vancomycin underdosing and hence the need to incorporate PD information into the PK analysis[40]. However, the specific population pharmacokinetic model used here is another important issue, implying that different dosage requirements and patient covariates must be considered. Also, the increased information available from a larger sample size provides support to previous studies and defines dosage needs more precisely.

In our ICU patients, the AUC of vancomycin was mainly dependent on renal function and age, and hence Monte Carlo simulation was performed for several subgroups in order to obtain the doses required to achieve the presumed most favourable outcome related to an AUC/MIC ratio greater than 400. For *S. Aureus*, in a typical young ICU patient (age <65

years and $CL_{Cr} > 60 \text{ ml min}^{-1}$) the administration of 2 g/daily as the initial vancomycin dose afforded only a 33% probability of attaining such a result; this figure increased up to 95% when the patient admitted to ICU was aged 65 or more and his/her CL_{Cr} was less than 60 ml min^{-1} . This simulated variation highlights how dosage individualization can affect clinical outcomes in this critical population and might explain apparent increases in clinical failures in the critical care setting. As well as showing our results concerning the Monte Carlo simulations conducted, figure 1 could be used as a vancomycin dosing nomogram for ICU patients, taking into account renal function, patient age and the pathogen isolated. It may be seen that if a cumulative fraction of response of 90% is assumed as clinically acceptable, daily vancomycin doses of 2000 and 4000 mg/day for young patients with CL_{Cr} values of <60 and $> 120 \text{ ml min}^{-1}$, respectively would be required, whereas for elderly patients with similar renal function the corresponding doses would be 1750 and 3000 mg, respectively. With the same goal, a previous study afforded only one initial vancomycin daily dose (3000 mg) as being adequate for the same patient population[12].

It is noteworthy that our PK/PD model should aid clinicians in selecting the vancomycin dose with the highest probability of clinical success regardless of the infusion-based administration mode (intermittent or continuous). The dosage recommendations obtained in this study clearly differ from those suggested by dosing nomograms aimed at maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered in continuous infusion in critically ill patients[41]. The application of these nomograms to our prototype ICU patient afforded a daily dose of 1200 or 1600 mg to achieve mean target concentrations of 15 and 20 mg l^{-1} respectively. Whereas those authors[41] stated that such mean values should allow sufficiently high AUC values to be obtained, and hence may represent a valid approach for optimizing both pharmacodynamic efficacy targets, they did not use the AUC/MIC ratio and neither did they consider the potential impact of variations in MICs. In fact, their vancomycin

dosages are based on a simple relationship between the Cockcroft-Gault-estimated CL_{CR} and vancomycin CL.

Nevertheless, the reliability of our simulated approach is directly related to the adequacy of the population model and MIC distribution and it will not perform better or replace predictions from real data coming from measured concentrations or MICs. This, and the pharmacokinetic changes that may occur in ICU patients over time, the lack of patient outcome evaluation, and the possibility of drug toxicity are all important issues that must be borne in mind before its use in the clinical setting[27,42]. We therefore suggest that this initial approach could be employed, but followed by therapeutic drug monitoring to ensure the safe usage of these dosing recommendations in all clinical circumstances. In addition, therapeutic drug monitoring is a useful tool to ascertain the extent to which predefined therapeutic goals have been achieved and, if not, to guide subsequent dosage adjustment(s). In clinical scenarios with higher antibiotic MICs, the use of PK/PD dosing strategies may permit the selection of the therapeutic option with the highest probability of clinical success, although these clinical guidelines must be implemented and the corresponding better patient outcomes must be demonstrated.

In conclusion, the increased values of the clearance and distribution volumes obtained in some ICU patients would lead to vancomycin underexposure if standard dosage regimens were used. An approach considering the specific PK profile of this cohort, coupled with presumed variations in the MICs for *S. aureus*, may allow a more precise individualization of vancomycin dosing in order to achieve more effective antibiotic use in the ICU setting.

Acknowledgements

No financial support was obtained for the preparation of this article. The authors have no conflict of interest directly relevant to the content of this study.

References

1. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. *Clin Infect Dis* 2006;42(3):389-91.
2. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22(5):387-94.
3. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):196-200.
4. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146-55.
5. Kollef MH. Improving outcomes in the ICU setting: are we effectively using all of the information that is potentially available to us? *Chest* 1999;115(6):1490-2.
6. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):1009-34.
7. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1-10.
8. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):925-42.
9. Pea F, Viale P. Should the currently recommended twice-daily dosing still be considered the most appropriate regimen for treating MRSA ventilator-associated pneumonia with vancomycin? *Clin Pharmacokinet* 2008;47(3):147-52.
10. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2138-44.
11. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST, Kollef MH. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest* 2006;130(4):947-55.
12. Fernandez de Gatta MM, Revilla N, Calvo MV, Dominguez-Gil A, Sanchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med* 2007;33(2):279-85.
13. Drusano GL, D'Argenio DZ, Preston SL, Barone C, Symonds W, LaFon S, Rogers M, Prince W, Bye A, Bilello JA. Use of drug effect interaction modelling with Monte Carlo simulation to examine the impact of dosing interval on the projected antiviral activity of the combination of abacavir and amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(6):1655-9.
14. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Eucast [online]. Available from URL: <http://www.eucast.org> [Accessed 25 Feb 2008].
15. Dartois C, Brendel K, Comets E, Laffont CM, Laveille C, Tranchand B, Mentre F, Lemenuel-Diot A, Girard P. Overview of model-building strategies in population PK/PD analyses: 2002-2004 literature survey. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(5):603-12.

16. Llopis-Salvia P, Jimenez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther* 2006;31(5):447-54.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-70.
19. Beal SL, Sheiner LB. 1989. NONMEM user's guides. NONMEM project group, University of California, San Francisco.
20. Akaike H. A Bayesian extension of the minimum AIC procedure of autoregressive model fitting. *Biometrika* 1979;66:237-242.
21. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetics model. In D'Argenio DZ, ed. *Advanced Methods of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic System Analysis*. New York: Plenum Press. 1995:69.
22. Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Laveille C, Tranchand B, Girard P, Laffont CM, Mentré F. Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(3):221-34.
23. Vozech S, Maitre PO, Stanski DR. Evaluation of population (NONMEM) pharmacokinetic parameter estimates. *J Pharmacokinet Biopharm* 1990;18(2):161-73.
24. Kantzanou M, Tassios PT, Tseleni-Kotsovili A, Legakis NJ, Vatopoulos AC. Reduced susceptibility to vancomycin of nosocomial isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(5):729-31.
25. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(5):601-7.
26. Machain L. SimulAr: Montecarlo simulation in Excel [online]. Available from URL: <http://www.simularsoft.com.ar/> [Accessed 2007 Nov].
27. Polard E, Le Bouquin V, Le Corre P, Kerebel C, Trout H, Feuillu A, Le Verge R, Malledant Y. Non steady state and steady state PKs Bayesian forecasting and vancomycin pharmacokinetics in ICU adult patients. *Ther Drug Monit* 1999;21(4):395-403.
28. Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(3):329-35.
29. DelDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(3):259-68.
30. Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006;42(12):1764-71.
31. Sakoulas G, Moellering RC, Jr. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 5:S360-7.
32. Buelga DS, Fernandez de Gatta M, Herrera EV, Dominguez-Gil A, Garcia MJ. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(12):4934-41.

33. Staatz CE, Byrne C, Thomson AH. Population pharmacokinetic modelling of gentamicin and vancomycin in patients with unstable renal function following cardiothoracic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61(2):164-76.
34. Mulla H, Pooboni S. Population pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(3):265-75.
35. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998;20(2):139-48.
36. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25(4):433-7.
37. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37(3):840-51.
38. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008;30(6):674-81.
39. Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(23):2365-70.
40. Fernandez de Gatta MM, Santos Buelga D, Sánchez-Navarro A, Dominguez-Gil A, García MJ. Vancomycin dosage optimization in patients with malignant haematological disease by pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(4):1-8.
41. Pea F, Furlanut M, Negri C, Pavan F, Crapis M, Cristini F, Viale P. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in the critically ill patients: the Optivanco study. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 doi:10.1128/AAC.01149-08.
42. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1330-6.

Tables

Table 1.

Summary of the demographic and pathophysiological characteristics of the patients included in the model building.

Characteristic	Mean \pm SD	Range
Age (years)	61.1 \pm 16.3	18-85
Total body weight (kg)	73.0 \pm 13.3	45-150
Body mass index (kg m ⁻²)	26.2 \pm 4.1	18.4-43.8
Apache II score	18.0 \pm 6.9	2-41
Serum albumin (g dl ⁻¹)	2.3 \pm 0.7	0.5-6.2
Cr _{Se} (mg dl ⁻¹)	1.4 \pm 1.0	0.6-5.0
Measured CL _{Cr} (ml min ⁻¹)	74.7 \pm 58.0	10-328
Estimated CL _{Cr} (ml min ⁻¹)	86.1 \pm 55.1	9.5-230.5
PEEP (cm H ₂ O)	7.1 \pm 3.0	2-22
FiO ₂ (%)	49 \pm 18	25-100
Fluid balance (ml)	665 \pm 1808	-5424/7701
Vancomycin therapy duration (days)	14.7 \pm 16.4	1-113
Concentration data per patient (n)	3.0 \pm 2.5	1-19

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System[17]; Estimated CL_{Cr}: Creatinine clearance estimated by the Levey method [18]; PEEP: positive end-expiratory pressure; FiO₂: fraction of inspired oxygen.

Table 2.

Summary of results for the basic and final population models.

Parameter	Basic model (OF= 2719.37) Mean (PE)	Final model (OF= 2420.69) Mean (PE)	OF:
		$CL = \theta_1 * CL_{Cr} + AGE^{\theta_2}$	Objective
		$V = \theta_3 * \theta_4^A$	Function
		A= 0 or 1 if $Cr_{Se} \leq 1$ or $Cr_{Se} > 1$ mg dl ⁻¹	Value;
Structural model			
CL (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	1.10 (6.5)	-	PE:
CL, θ_1 CL_{Cr}	-	0.67 (6.6)	Prediction
CL, θ_2 AGE	-	-0.24 (6.7)	error
V, θ_3 (l kg ⁻¹)	3.17 (37.9)	0.82 (2.8)	
V, θ_4 Cr_{Se}	-	2.49 (9.9)	
Variance model			
Residual (SD, mg l ⁻¹)	± 4.85 (14.2)	± 4.23 (9.8)	
Intersubject CL (CV%)	50.50 (17.8)	30.13 (16.4)	
Intersubject V (CV%)	83.85 (49.4)	22.83 (38.8)	

estimated as a percentage of the variation coefficient (CV%); Measured CL_{Cr} (ml min⁻¹ kg⁻¹);

Cr_{Se} : Serum creatinine (mg dl⁻¹); θ : Regression parameter.

Table 3. Vancomycin population pharmacokinetic studies in adult patients using the nonlinear mixed-effects modelling approach.

POPULATION N°/patient type	REGRESSION EQUATION CL	REGRESSION EQUATION V	Residual Variability	REF
191 ICU	$Cl \text{ (ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}\text{)} = 0.67(7) * Cl_{Cr} \text{ (ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}\text{)} + AGE^{-0.24(7)}$ $\omega_{CL} \text{ (\%)} = 30.13 \text{ (16)}$	$V \text{ (l kg}^{-1}\text{)} = 0.82(3) * 2.49(10)^A$ $A = 0 \text{ or } 1 \text{ if } Cr \leq 1 \text{ or } Cr > 1 \text{ mg dl}^{-1}$ $\omega_V \text{ (\%)} = 22.83(39)$	$\pm 4.2 \text{ mg l}^{-1} \text{ (10)}$	This study
102 Cardiothoracic surgery, unstable renal function	$CL \text{ (l h}^{-1}\text{)} = 2.97 \text{ (3)} + (1 + 0.0205(3) * (Cl_{cr} - Cl_{cr,median}))$ $\omega_{CL} \text{ (\%)} = 27 \text{ (16)}$	$V \text{ (l kg}^{-1}\text{)} = 1.24(5)$ $\omega_V \text{ (\%)} = 36(24)$	15 \% (19) $\pm 1.6 \text{ mg l}^{-1} \text{ (18)}$	[33]
215 Haematological malignancies	$CL \text{ (l h}^{-1}\text{)} = 1.08(2.12) * Cl_{Cr} \text{ (l h}^{-1}\text{)}$ $\omega_{CL} \text{ (\%)} = 28.1 \text{ (15)}$	$V \text{ (l)} = 0.98(7.43) * TBW$ $\omega_V \text{ (\%)} = 37.15(48)$	$\pm 3.5 \text{ mg l}^{-1} \text{ (15)}$	[32]
45 (18 adults) (0 days-61.5 years) ECMO	<p>If Age > 1000 days (2.7 years)</p> $CL \text{ (l h}^{-1} \text{ kg}^{-1}\text{)} = 4.3 \text{ (5.58)} / Cr_{sc} \text{ (\mu mol/l)}$ $\omega_{CL} \text{ (\%)} = 25 \text{ (NR)}$	<p>If Age > 4000 days (11 years)</p> $V_c \text{ (l kg}^{-1}\text{)} = 0.37(11) \quad \omega_{V_c} \text{ (\%)} = 25 \text{ (NR)}$ $V_p \text{ (l kg}^{-1}\text{)} = 0.25(15) \quad \omega_{V_p} \text{ (\%)} = 48 \text{ (NR)}$	12.1 \% (NR) $\pm 2.1 \text{ mg l}^{-1} \text{ (NR)}$	[34]
190 Adult Japanese	<p>If CLCR < 85 (ml min⁻¹)</p> $CL \text{ (l h}^{-1}\text{)} = 0.0487(6) * Cl_{cr}$ <p>If CLCR > 85 (ml min⁻¹)</p> $CL \text{ (l h}^{-1}\text{)} = 3.51(6)$ $\omega_{CL} \text{ (\%)} = 38.5 \text{ (10)}$	$V_{ss} \text{ (l)} = 60.71(6)$ $\omega_V \text{ (\%)} = 25.4 \text{ (11)}$	23.7 \% (5)	[35]
30 ICU	$Cl \text{ (l h}^{-1}\text{)} = 0.034(35) * Cl_{cr} \text{ (ml min}^{-1}\text{)} + 0.015(53) * TBW$ $\omega_{CL} \text{ (\%)} = 29.2 \text{ (28)}$	$V_c \text{ (l)} = 0.414(7) * TBW$ $\omega_V \text{ (\%)} = 36.4(24)$ $V_p \text{ (l)} = 1.32(20) * TBW$ $\omega_V \text{ (\%)} = 39.8(22)$	23.9 \% (32) 18.5 \% (38)	[16]

Note: The estimation error of the parameters (CV%) is shown in brackets. A two-compartment model was used for the three latter models.

TBW: Total body weight; ECMO: Patients receiving extracorporeal membrane oxygenation; ω : Interindividual variability; NR: Not reported.

Legends to Figures

Figure 1: Covariate selection in NONMEM analysis. Final covariates depicted in grey boxes.

Figure 2: Cumulative fraction of response against *S. aureus* for several vancomycin daily doses in different ICU population subgroups: A) For susceptible *S. aureus*; B) For VISA strains. CL_{Cr} : Creatinine clearance measured in the ICU setting (ml min^{-1}).

Figures

Figure 1

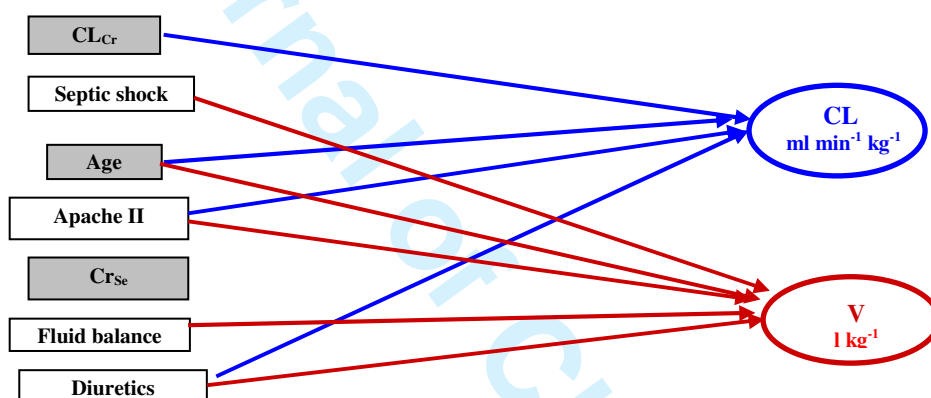
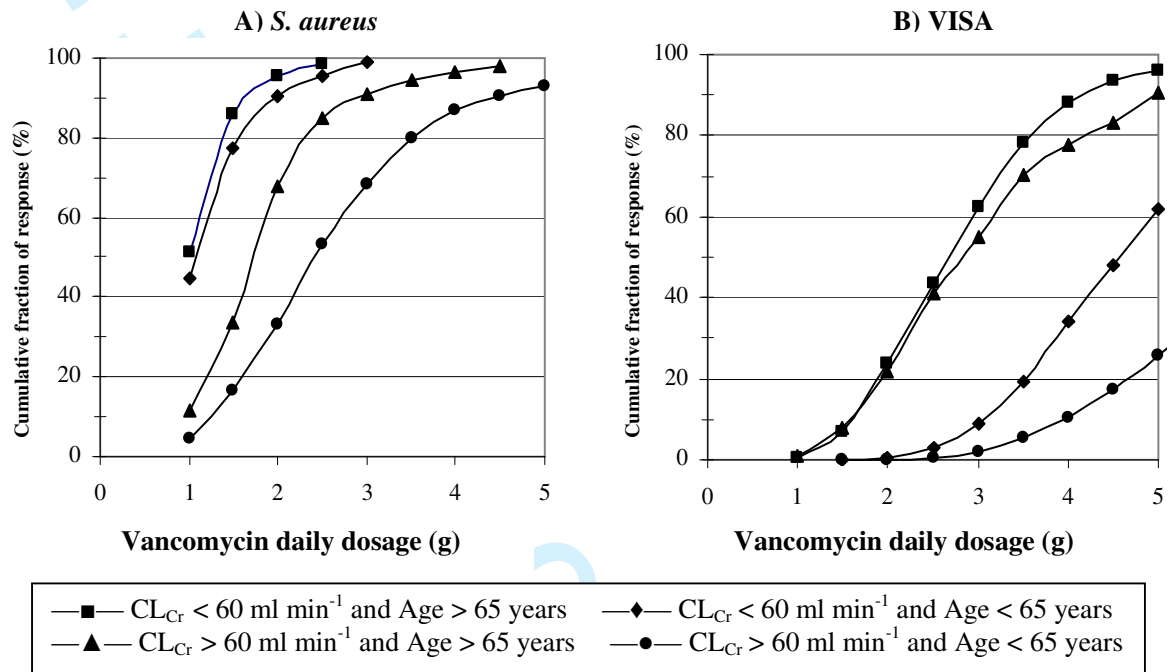


Figure 2.



El presente trabajo de investigación consta de dos trabajos experimentales, cada uno con sus correspondientes resultados y discusión. En este apartado se pretende comparar los resultados obtenidos con las distintas metodologías de farmacocinética poblacional utilizadas, y analizar resultados adicionales no incluidos en los mismos.

La caracterización farmacocinética poblacional de vancomicina en pacientes adultos se ha centrado en poblaciones y/o situaciones fisiopatológicas muy concretas como insuficiencia renal¹, técnicas de eliminación extracorpórea^{2,3}, neoplasias^{4,5} y post-cirugía cardíaca⁶, existiendo un único estudio realizado en pacientes de UCI poco representativo dado su limitado tamaño de muestra (30 pacientes)⁷. Ninguno de estos estudios ha tenido en cuenta posibles variaciones en la susceptibilidad de los potenciales patógenos para establecer criterios de dosificación específicos en estos pacientes.

En la terapéutica antimicrobiana es preciso analizar la influencia de diversos factores fisiopatológicos y clínicos en los parámetros farmacocinéticos de los antibióticos que determinan su exposición sistémica, sin ignorar su relación con los parámetros farmacodinámicos. Esta relación farmacocinética/ farmacodinámica (PK/PD) determinante de la respuesta permite un uso eficiente de los recursos disponibles antes de pasar al siguiente escalón terapéutico. Por ello, los criterios actuales de dosificación de antimicrobianos consideran importante la información PK/PD en la optimización de dosis, con objeto de incrementar su eficacia y reducir la creciente aparición de resistencias. Esto cobra especial

importancia en pacientes de UCI, que presentan un comportamiento cinético diferente y son una población muy significativa respecto a la prevalencia de infecciones nosocomiales (25-30%)⁸.

Por lo tanto este trabajo de investigación se justifica por los siguientes argumentos:

- La población de UCI es una población de alto riesgo tratada habitualmente con vancomicina, con una elevada incidencia de infecciones nosocomiales y donde la emergencia de patógenos resistentes al antibiótico es un problema cada vez más grave.
- Existen muchos factores susceptibles de poder influir en los parámetros cinéticos en pacientes de UCI que no han sido debidamente estudiados para este antibiótico.
- Los fracasos terapéuticos observados con vancomicina en este entorno clínico han hecho que se modifiquen sus pautas de dosificación sin consideraciones farmacocinéticas. Se hace necesario por tanto el diseño de estrategias de dosificación específicas para esta población basadas en criterios PK/PD, que permitan relacionar las modificaciones en el perfil cinético y en la susceptibilidad del patógeno con la respuesta.

4.1.- Análisis comparativo de los resultados obtenidos en la caracterización poblacional de vancomicina

El primer objetivo fue la caracterización de la cinética poblacional de vancomicina en pacientes de UCI, y para ello se utilizaron secuencialmente dos metodologías diferentes cuyos resultados pueden ser analizados independientemente en las publicaciones que se adjuntan. Debe señalarse que el primer estudio realizado, con una limitada población de pacientes (n= 46) y una metodología sencilla, fue planteado como una evaluación inicial del interés de la caracterización farmacocinética en esta población. Las diferencias encontradas con respecto a otro tipo de pacientes pusieron de manifiesto la importancia de los objetivos planteados, diseñándose a partir de ello un segundo estudio con una metodología más compleja en una población más representativa y con mayor información sobre los pacientes.

El **Método Estándar en Dos Etapas** se consideró adecuado para la caracterización poblacional inicial realizada en el primer estudio, dado que se disponía de un mínimo de 3 concentraciones en estado de equilibrio por paciente, lo que permitía obtener en una primera etapa los parámetros individuales de cada paciente mediante regresión no lineal. En la segunda etapa se realizó el análisis estadístico de los parámetros individuales obtenidos y se estudió la influencia de las covariables sobre los mismos. Es un método sencillo y útil, pero con limitaciones cuando se aplica al análisis poblacional de datos procedentes de la práctica clínica:

- Se necesita un elevado número de muestras por paciente (número de parámetros farmacocinéticos estimados en el modelo poblacional + 1).
- Las muestras han de estar recogidas a tiempos de muestreo adecuados para poder determinar todos los parámetros en cada individuo.
- El error de estimación de los parámetros individuales llevado a cabo en la primera etapa podría ser trasladado a la segunda etapa, donde se estiman los parámetros medios poblacionales. Las varianzas y covarianzas pueden estar sesgadas e incluir elementos de variabilidad inter- e intra-individual.
- El método presenta mayor dificultad para estimar la variabilidad residual.
- En la regresión no lineal usada en la primera etapa el programa utilizado condiciona las posibles distribuciones de la variabilidad que se pueden utilizar (modelo aditivo, exponencial...).
- La introducción de covariables en el modelo ha de ser *a posteriori*, mediante un análisis estadístico.

El análisis poblacional **de Efectos Mixtos** realizado en el segundo estudio usa algoritmos de estimación más complejos y es necesario invertir más tiempo en la modelización, pero se evitan algunas de las limitaciones anteriores:

- Es posible utilizar datos procedentes de la monitorización con pocas muestras por individuo, e independientemente de los tiempos de muestreo.

- La resolución del modelo se lleva a cabo en una sola fase, en la cual son estimados simultáneamente los parámetros de efectos fijos y los parámetros de efectos aleatorios (variabilidad interindividual y residual).
- Es posible investigar diferentes modelos de distribución de la variabilidad.
- Permite introducir covariables en el modelo y el usuario puede introducir sus propias ecuaciones en función de sus requerimientos.

Esta estrategia se utilizó en el segundo estudio (191 pacientes) disponiéndose de un número variable de concentraciones por paciente (de 1 a 19) obtenidas en ocasiones antes de alcanzarse el estado de equilibrio. El modelo poblacional obtenido se validó en una población adicional de 46 pacientes. Esta validación externa se considera actualmente la más estricta⁹ y especialmente apropiada para modelos que vayan a ser utilizados en clínica, como era nuestro objetivo.

Con independencia de la metodología utilizada, en ambos estudios se asumió un modelo monocompartimental para definir el perfil cinético de vancomicina, lo que nos permite una mejor comparación de los resultados. Aunque modelos cinéticos más complejos se podrían utilizar para este antibiótico, el modelo monocompartimental es el de más fácil aplicación en clínica y el más apropiado en nuestro caso por disponer principalmente de concentraciones mínimas.

	CL (ml/min/kg) (ω_{CL} , CV%)	V (l/kg) (ω_V CV%)
Dos Etapas	0,86 (72,0)	1,69 (128,0)
NONMEM®	1,10 (50,5)	3,17 (83,9)

Tabla 4-1.- Parámetros farmacocinéticos del modelo básico obtenidos por las dos metodologías de análisis poblacional. ω : Variabilidad interindividual del parámetro expresada en %.

Los parámetros poblacionales obtenidos en los dos estudios para el modelo básico sin covariables se muestran en la tabla 4-1. Puede observarse como un hecho relevante un volumen de distribución significativamente elevado para vancomicina con respecto a otras poblaciones (0,5-0,7 l/kg). Este efecto ya ha sido puesto de manifiesto previamente para otros antibióticos en pacientes críticos¹⁰⁻¹², considerándose consecuencia de la presencia de sepsis, hipoalbuminemia o de la retención de fluidos, habituales en esta población. No obstante, la asunción del modelo monocompartimental puede haber contribuido a la sobreestimación del valor de este parámetro en ambos estudios. La diferencia en el valor del V entre ellos se reduce significativamente al considerar el modelo final obtenido con NONMEM®, que para un paciente representativo de nuestra población (61 años, 73 kg, $Cr_{Se} = 1,4$ mg/dl) daría un valor de $V = 2,04$ l/kg.

En los resultados obtenidos en ambos estudios para el aclaramiento de vancomicina se aprecia además que no son discrepantes respecto a los recogidos habitualmente para este antibiótico en la bibliografía (1 ml/min/kg). La variabilidad interindividual de los

parámetros poblacionales es especialmente elevada mediante el análisis en dos etapas. No obstante, es preciso tener en cuenta el diferente tamaño de muestra de ambos estudios y la mayor eficiencia de los métodos de efectos mixtos en este sentido. La tabla 4-2 muestra las ecuaciones correspondientes al modelo final obtenido por ambas metodologías.

	Dos Etapas	NONMEM®
CL (ml/min/kg) (ω_{CL} , CV%)	$CL = 0.660 - 0.016 * EDAD - 0.006 * ApII + 0.380 * Ab + 0.562 * CL_{Cr}$ (72)	$CL = 0.67 * CL_{Cr} + EDAD^{-0.24}$ (30,13)
V (l/kg) (ω_V , CV%)	$V = 1.69$ (128)	$V = 0.82 * 2.49^A$ $A = 0 \text{ ó } 1 \text{ si } Cr_{Se} \leq 1 \text{ ó } Cr_{Se} > 1 \text{ mg/dl}$ (22,83)

Tabla 4-2.- Ecuaciones poblacionales obtenidas para el modelo final. ApII: Puntuación en la escala Apache II; Ab: Albúmina sérica (g/dl); CL_{Cr} : Aclaramiento de creatinina medido (ml/min/kg); Cr_{Se} : Creatinina sérica; ω : Variabilidad interindividual del parámetro expresada en %.

Para el V de vancomicina, sólo con la segunda metodología se identificó una covariable, capaz de disminuir la variabilidad interindividual de este parámetro de forma muy significativa (de 84% a 23%). Aunque se ha señalado la dependencia del V de este antibiótico de la edad, sexo, peso y función renal del paciente, ningún otro estudio en adultos había conseguido la inclusión de alguna otra covariable aparte del peso corporal en su ecuación. Nuestro modelo, que incluye la Cr_{Se} como variable categórica, confirma la tendencia al incremento del V de vancomicina con el deterioro de la función renal. No obstante en nuestra población esta covariable, como refleja la tabla 4-3, ha podido capturar la influencia de otras como balance hídrico, hipoalbuminemia, Apache II, edad y shock séptico, que justificarían todas ellas el alto valor del V estimado.

	Cr ≤ 1 mg/dl	Cr > 1mg/dl
Covariable	(media ± sd)	
Balance hídrico (ml)	464 ± 1305	851 ± 2148
CL_{Cr} (ml/min/kg)	1,27 ± 0,68	0,53 ± 0,33
ApacheII	17,1 ± 5,7	18,9 ± 5,8
Edad (años)	56,3 ± 16,5	64,4 ± 14,7
Peso (kg)	71,4 ± 12,4	72,4 ± 11,7
Albúmina (g/dl)	2,43 ± 0,85	2,25 ± 0,62
	Sí/No (% de pacientes)	
Shock séptico	Sí (41,7%)	Sí (48,3%)
	No (56,1%)	No (43,9%)
Diuréticos	Sí (44,3%)	Sí (55,7%)
	No (65,6%)	No (34,4%)

Tabla 4-3.- Comparación de las características de los pacientes usando la Cr_{Se} mayor o menor que 1 como variable dicotómica; CL_{Cr}: Aclaramiento de creatinina medido (ml/min/kg).

La edad y el CL_{Cr} mostraron influencia significativa sobre el aclaramiento de vancomicina en ambos modelos, lo que es consistente con el perfil cinético establecido para este antibiótico en otras poblaciones. Sin embargo, no existe ningún modelo poblacional previo que incluya ambas covariables en la ecuación de regresión correspondiente al aclaramiento de vancomicina, probablemente debido a problemas de covarianza por la relación fisiológica entre función renal y edad. La utilización del programa NONMEM® en el segundo estudio, que permite analizar la covarianza entre las dos variables (inferior al 40%), confirmó que al menos en nuestra población de pacientes de UCI la edad justifica parte de la variabilidad en el aclaramiento que no es explicada por el CL_{Cr}, como refleja la Figura 4-1.

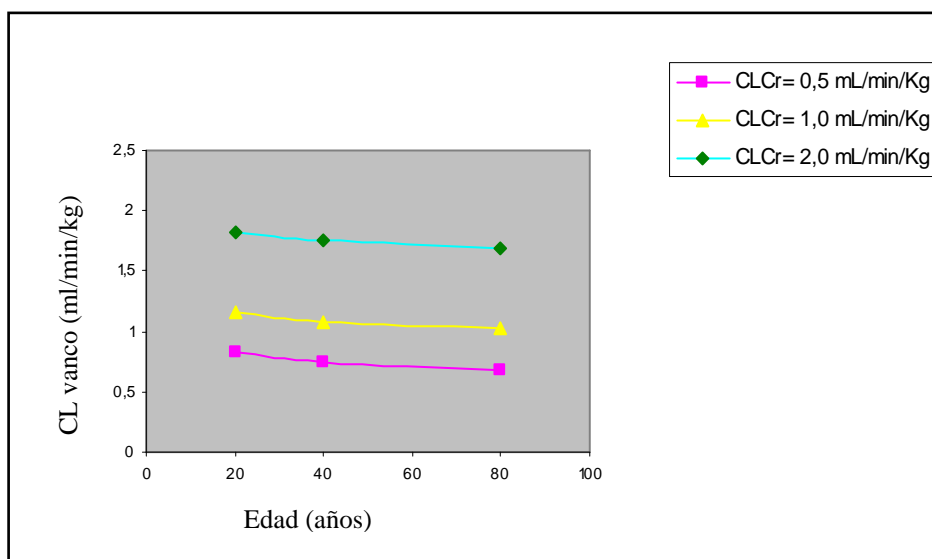


Figura 4-1.- Influencia del CL_{Cr} y la edad en el CL de vancomicina.

Es relevante señalar que en el segundo trabajo el índice de funcionalidad renal utilizado fue el CL_{Cr} medido en cada paciente a partir de la orina recogida diariamente en la UCI, en vez de un valor estimado en función de la edad, sexo, peso y Cr_{Se} del paciente. Aunque está bien establecido que el CL_{Cr} estimado por diferentes ecuaciones resulta menos apropiado en este tipo de pacientes debido a sus peculiaridades fisiopatológicas y clínicas (pérdida de masa muscular, inmovilidad, sobrecarga de fluidos...), es el utilizado en todos los modelos publicados para este antibiótico. Nuestros resultados con las dos metodologías confirman la conveniencia de utilizar el valor medido, que por otra parte es una variable clínica habitualmente recogida en estos pacientes.

La posible influencia de la albúmina sérica y del Apache II sobre el aclaramiento de vancomicina, puesta de manifiesto en el primer estudio, no pudo ser confirmada en el segundo. En el caso de la albúmina el

porcentaje cercano al 45% de datos perdidos probablemente impidió un correcto análisis de su influencia. Para el Apache II, aun existiendo una relación significativa puesta de manifiesto en la figura 4-2, la aplicación de un criterio de exclusión de covariables más restrictivo determinó su ausencia en el modelo final. Estos hechos sugieren que en los pacientes de UCI más graves la capacidad de eliminación de vancomicina puede verse disminuida, en concordancia con los resultados obtenidos para aminoglucósidos en poblaciones similares.

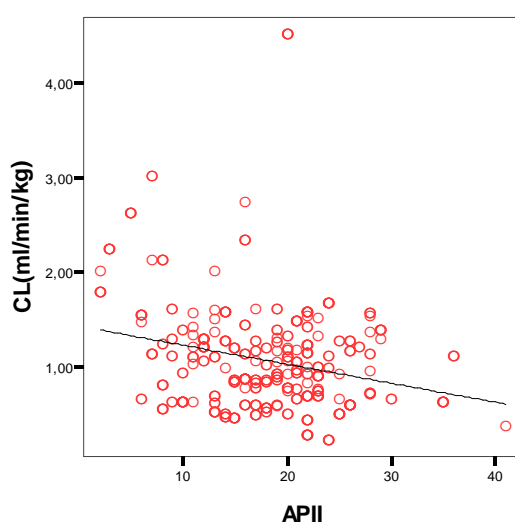


Figura 4-2.- Relación establecida entre el CL de vancomicina y la puntuación en la escala Apache II.

4.2.- Resultados relevantes no incluidos en las publicaciones

4.2.1.- Coadministración de diuréticos

En el segundo estudio se observó que la coadministración de diuréticos ejercía una influencia negativa sobre el aclaramiento de vancomicina, lo que podría justificarse en parte por una peor función renal basal en aquellos pacientes que reciben diuréticos. Ya que algún estudio previo ha señalado un efecto contrario¹³, para analizar esta discrepancia se dividió a la población en 2 grupos. Como refleja la figura 4-3, en los pacientes en los que se usaron diuréticos se observó un valor tanto de CL_{Cr} como de CL de vancomicina inferiores ($p < 0.05$), no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos para las demás covariables, excepto para la edad y Apache II.

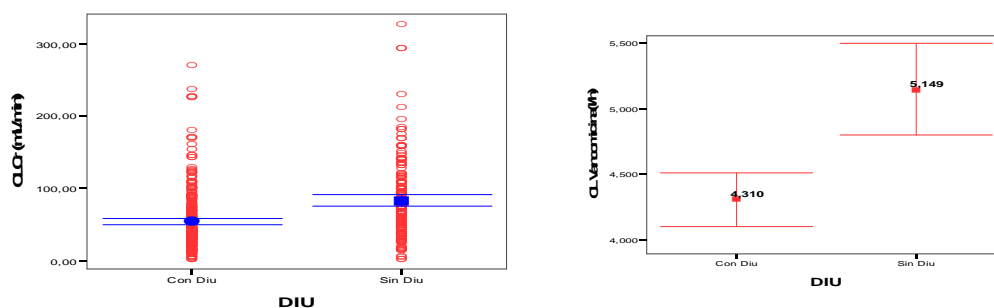


Figura 4-3.- Influencia de la utilización de diuréticos en el CL de creatinina (ml/min) y de vancomicina (l/h)

No obstante, aunque los pacientes que reciben diuréticos puedan tener un funcionalismo renal basal más deteriorado, el uso de furosemida podría empeorarlo. Para verificar esta posibilidad se llevó a cabo un análisis de regresión entre la dosis de furosemida administrada y el CL_{Cr} de cada paciente. La figura 4-4 muestra dicha relación, y sugiere un efecto negativo para este diurético a dosis elevadas sobre el CL_{Cr} .

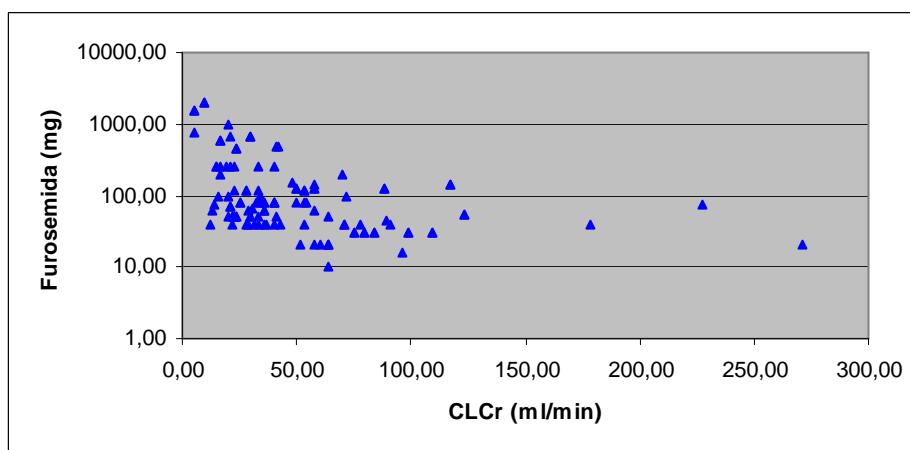


Figura 4-4.- Relación entre el aclaramiento de creatinina medido (CL_{Cr} , ml/min/kg) y la dosis de furosemida administrada, representada en escala logarítmica.

4.2.2.- Administración de vancomicina en infusión continua

En el proceso de selección de la población de validación, se incluyeron inicialmente los pacientes de UCI en tratamiento con vancomicina para los que se disponía de datos de monitorización. Con objeto de comprobar que no había diferencias en las características fisiopatológicas o de tratamiento con respecto a la población usada en el diseño del modelo poblacional se analizaron las características de la

población de validación. Se observó que había una mayor proporción de pacientes que recibieron el antibiótico en forma de infusión continua (20% frente al 4% en la población de estudio). Esta diferencia obedece a la actual tendencia, especialmente en los pacientes de UCI, de incrementar la eficacia del antibiótico teniendo en cuenta criterios farmacodinámicos¹⁴⁻¹⁶.

Aunque en principio los parámetros cinéticos del antibiótico no deberían modificarse con el modo de administración, se realizó una comprobación para descartar su posible influencia en los resultados de la validación del modelo.

Se seleccionaron todos los pacientes con administración en infusión continua y se ajustaron sus datos en NONMEM® de la misma manera que para el modelo básico (monocompartimental, método FOCE, variabilidad interindividual exponencial, variabilidad residual aditiva). La tabla 4-4 muestra los resultados obtenidos.

	Parámetros Media (EP)
Modelo estructural	
CL (ml/min/kg)	0,83 (13,2)
V (l/kg)	1,28 (47,0)
Modelo de varianza	
Residual ± SD (mg/l)	± 3,18 (58,0)
Interindividual CL, ω_{CL} (%)	51,28 (30,5)
Interindividual V, ω_V (%)	133,04 (56,0)

Tabla 4-4.- Modelo básico obtenido para los pacientes con administración de vancomicina mediante infusión continua. Media: Valor del parámetro poblacional; EP: Error de predicción, estimado como coeficiente de variación en porcentaje (CV%); Residual: Variabilidad residual, expresada como desviación estándar; ω = Variabilidad interindividual del parámetro cinético, expresada como CV%.

Tanto el CL como el V de vancomicina resultaron inferiores en los pacientes con administración del antibiótico en infusión continua. El V obtenido, aunque superior al establecido en pacientes convencionales (0,7 l/kg), fue inferior al valor de V del modelo final para el paciente prototipo de UCI (2,04 l/kg). Este hecho podría justificarse por el menor valor de Cr_{Se} de esta subpoblación ($1,1 \pm 0,6$ vs $1,4 \pm 1$), ya que es la covariable que determina el valor de este parámetro en nuestro modelo poblacional. Los pacientes tratados con infusión continua presentaron también mayores valores medios de Cl_{Cr} medido y edad (74,7 vs 67,0 ml/min; 70 vs 61 años), lo que tendría efectos contrapuestos sobre el CL. Si se analiza el cociente entre el CL de vancomicina y el Cl_{Cr} se obtiene 1,22 para la población con infusión intermitente frente a 0,85 en infusión continua. Esto sugiere la necesidad de caracterizar el perfil cinético del antibiótico para este último modo de administración, especialmente si se considera su amplia utilización clínica en el entorno de la UCI y la falta de información farmacocinética en este sentido. Nuestros resultados sin

embargo no pueden considerarse concluyentes debido al insuficiente tamaño de muestra y a que no se ha realizado un riguroso análisis de covariables.

No obstante, estos resultados determinaron la sustitución en la población de validación de los pacientes en los que se había administrado vancomicina en infusión continua por un número equivalente de pacientes sin esta característica.

4.2.3.- Implementación del modelo poblacional en un programa de farmacocinética clínica

Los modelos poblacionales han demostrado su utilidad en la práctica clínica para la dosificación inicial o la individualización de dosis por métodos bayesianos de fármacos en los que esté justificada la monitorización de concentraciones plasmáticas. Para su aplicación es necesario disponer de las herramientas informáticas que permitan la realización de los cálculos pertinentes. La casi exclusiva utilización en España del programa ABBOTTBASE Pharmacokinetic Systems (PKS®) con esa finalidad determinó la conveniencia de implementar en él nuestro modelo.

La introducción exacta del modelo final obtenido con NONMEM® en el programa PKS® no puede llevarse a cabo dadas las limitaciones impuestas por sus requerimientos funcionales. Excepto para el CL_{Cr} , que puede introducirse como variable continua, la influencia de otras covariables sólo es posible de forma categórica como factores de disposición sobre el CL ó el V del fármaco. Por esta razón, la influencia

de la edad sobre el CL tuvo que ser categorizada para distintos subgrupos. Por otra parte, es difícil considerar cambios en el valor de una covariable para un paciente dado (por ejemplo modificación de la Cr_{Se}), y el programa advierte de problemas en la estimación si se utilizan varios factores de disposición simultáneamente. La necesidad de adaptarse a la información requerida por el programa (por ejemplo, en cuanto a unidades) supone además la necesaria modificación del valor de los coeficientes de regresión obtenidos y de sus variabilidades, así como asumir un determinado modelo para las variabilidades interindividual y residual.

Una vez adaptado el modelo al programa, se introdujeron las características e historia de dosificación de la población de validación, con objeto de comparar las concentraciones predichas *a priori* por nuestro modelo adaptado al PKS® (PKS modelo UCI) con las concentraciones realmente observadas para cada paciente. Este tipo de análisis predictivo pretende la evaluación del modelo como un método de dosificación inicial basado exclusivamente en los parámetros poblacionales. En dicho análisis, un 26% de las concentraciones observadas fueron predichas con exactitud, cuando ésta fue definida como un intervalo de $\pm 20\%$ de la concentración predicha. El porcentaje obtenido es similar al establecido (entre 14%-28%) para diferentes modelos poblacionales de otros antibióticos en este tipo de población¹⁷. Posteriormente se realizó el mismo tipo de análisis utilizando el modelo monocompartimental que el programa PKS® usa por defecto (PKS mono) con el fin de establecer si nuestro modelo, definido para una población con características fisiopatológicas muy concretas, predecía *a priori* mejor que un modelo de tipo general, aplicable a cualquier tipo población adulta tratada con vancomicina. Sin embargo, utilizando el mismo

criterio de % de concentraciones predichas con exactitud no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos modelos. A la vista de estos resultados, se efectuó un análisis estadístico de los errores de predicción (EP) ($EP = OBS - PRED$) obtenidos aplicando ambos modelos¹⁸. No hubo diferencias significativas entre las medias de los errores de predicción de los dos modelos ($p < 0,05$), que aparecen recogidos en la tabla 4-5.

	PKS mono	PKS modelo UCI
EP global	$0,93 \pm 4,16$	$0,82 \pm 3,82$
EP negativos	$-2,96 \pm 2,01$	$-3,14 \pm 2,22$
EP positivos	$3,20 \pm 3,31$	$3,15 \pm 2,35$

Tabla 4-5.- Resultados del análisis de los errores de predicción.

Para confirmar la similitud en la capacidad predictiva se utilizó el método gráfico Bland-Altman¹⁹. Como se observa en la figura 4-5, el 95% de las diferencias en las concentraciones predichas entre ambos modelos se encontraban dentro del intervalo $[x \pm 2sd]$, siendo x la media de las diferencias y SD la desviación estándar de dichas diferencias, reafirmando que ambos modelos eran intercambiables en términos predictivos.

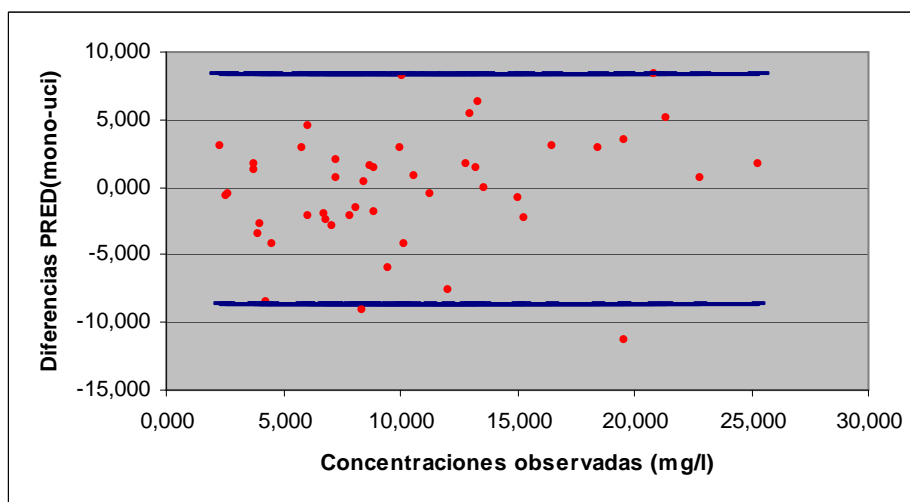


Figura 4-5.- Gráfica tipo Bland-Altman. Comparación de la diferencia entre las concentraciones predichas por ambos modelos frente al valor de concentración observado.

Estos resultados ponen de manifiesto una de las principales limitaciones para la aplicación en la práctica clínica de la información obtenida en los estudios poblacionales. La complejidad de los programas utilizados en el análisis poblacional no permite su utilización en el ajuste de los datos en la práctica diaria de la monitorización de concentraciones de fármacos y a su vez, las asunciones y simplificaciones de los programas utilizados en clínica no permiten aprovechar la información de un modelo poblacional.

Así, cuando el modelo utilizado por PKS® se implementó en el programa NONMEM® resultó completamente ineficaz en la predicción de las concentraciones observadas, no cumpliendo ninguno de los criterios exigibles para su hipotética validación que nuestro modelo sin embargo satisfacía. De hecho, un 95% de las concentraciones observadas deberían incluirse dentro del intervalo de concentraciones predichas ± 2 veces la desviación estándar poblacional, y sin embargo el porcentaje

obtenido fue inferior al 20%. Parece pues, que el problema reside en la adaptación del modelo, más que en el modelo en sí. Se pone de manifiesto que los avances logrados en farmacocinética poblacional pueden verse limitados por el escaso interés en el desarrollo de aplicaciones informáticas específicas que permitan su utilización en la práctica clínica asistencial y en definitiva en el cuidado de los pacientes.

4.3.- Comparación de los resultados obtenidos en el análisis PK/PD

En los dos trabajos experimentales recogidos en esta memoria se llevó a cabo un análisis PK/PD con objeto de estimar la proporción de pacientes que alcanzarían el valor del índice de eficacia recomendado para el tratamiento con vancomicina²⁰ ($ABC/CMI > 400$). Los estudios se realizaron con la misma metodología (Simulación de Monte Carlo mediante el programa SimulAr) y utilizando la distribución de CMI obtenida de la base de datos EUCAST, que como muestra la tabla 4-6 apenas ha variado para las cepas de *S. aureus* en el periodo de tiempo transcurrido entre los dos estudios. Por lo tanto, las diferencias en los resultados del análisis PK/PD obedecen a las variaciones intrínsecas al modelo farmacocinético poblacional utilizado en cada caso. El cálculo de la fracción acumulada de respuesta se realizó en el primer estudio a partir del valor medio de CL de los pacientes, mientras que en el segundo debido a la posibilidad de considerar covariables, se obtuvo esa fracción para distintos subgrupos de población.

CMI (mg/l)	Frecuencia (%)	
	Dos etapas	NONMEM®
0,125	0,08	0,08
0,250	0,59	0,62
0,500	15,15	15,43
1,000	74,24	74,11
2,000	9,68	9,52
4,000	0,26	0,25

Tabla 4-6.- Distribución de frecuencias de las CMI para *S. aureus* recogidos de la base de datos EUCAST en los dos estudios realizados.

En el primer estudio y para una dosis estándar de vancomicina de 2000 mg/24h el valor apropiado del índice de eficacia se alcanzaría en un 80% de los pacientes, lo que podría interpretarse como un criterio de dosificación adecuado. En el segundo estudio, dependiendo de la función renal y la edad del paciente, los valores oscilan desde un 33% hasta un 95%, pero solamente en los pacientes con $CL_{Cr} < 60$ ml/min la fracción de respuesta acumulada alcanzaría el 80%, necesitándose el doble de dosis para obtener ese mismo valor en pacientes menores de 65 años y función renal normal. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de una adecuada caracterización del perfil cinético poblacional en el diseño de estrategias de dosificación. Es evidente que la cuantificación de covariables con influencia en el perfil cinético tiene notable trascendencia desde el punto de vista clínico, ya que permite definir subgrupos de población con necesidades de dosificación diferentes.

Para cepas con susceptibilidad intermedia a vancomicina de *S. aureus* los resultados son coincidentes en el sentido de que serían necesarias dosis mucho más elevadas para alcanzar el éxito terapéutico.

Para los pacientes con $CL_{Cr} > 60$ ml/min y edad < 65 años, aun incrementándose la dosis hasta 5000 mg/24h, apenas un 25% de los pacientes alcanzaría el índice de eficacia recomendado. Esto confirma la necesidad de recurrir a otras alternativas terapéuticas en esta situación. De hecho, en un reciente documento de consenso sobre la monitorización de vancomicina se constata que en pacientes con función renal normal e infectados por patógenos con $CMI \geq 2$ mg/l, el índice $ABC/CMI > 400$ es inalcanzable con dosis convencionales. Sin embargo, si la CMI del patógeno es menor de 1 mg/l, dicho índice es alcanzable con dosis de 15-20 mg/kg cada 8-12 horas (aprox. 2000 a 4000 mg/día)²¹. Resulta llamativo sin embargo que dos recientes nomogramas, diseñados específicamente para pacientes críticos con objeto de maximizar la eficacia de los tratamientos con vancomicina²², establezcan dosis significativamente inferiores. Ello se debe probablemente a la no consideración de las variaciones en la susceptibilidad del patógeno y a asumir que la variabilidad en las concentraciones de vancomicina puede ser totalmente explicada por el Cl_{Cr} estimado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault.

A la vista de estas consideraciones parece pertinente revisar y modificar algunas de las recomendaciones actuales de dosificación y monitorización de vancomicina, especialmente en pacientes críticos. Además la posibilidad de tener en cuenta factores como la edad y función renal del paciente y la CMI del microorganismo patógeno, pueden facilitar una individualización posológica inicial que reduzca el fracaso terapéutico, minimizando la aparición de resistencias. Debe señalarse que los resultados de nuestro estudio aportan además su fácil aplicación a la práctica clínica, ya que gráficamente es posible seleccionar la dosis inicial a administrar teniendo en cuenta las características del paciente y

para un valor seleccionado de alcanzar el índice PK/PD presumiblemente adecuado. Si la dosis así establecida no logra el resultado deseado es factible una individualización posterior mediante la monitorización de concentraciones y el empleo de estrategias bayesianas, que permiten la cuantificación del grado de exposición sistémica realmente alcanzado en el paciente individual. No debe ignorarse que esa cuantificación en condiciones de muestreo limitado, depende del empleo de un modelo poblacional adecuado y representativo del paciente tratado.

4.4- BIBLIOGRAFÍA

1. Zellner D, Frankewitsch T, Keller F. Synthesis of pharmacokinetic parameters of vancomycin via bootstrap methods. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36(10):554-60.
2. DelDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(3):259-68.
3. Gu Q, Zhu ZH, Ge M, Ge WH. [Pharmacokinetics of vancomycin in continuous veno-venous hemofiltration]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2003;15(2):114-6.
4. Aldaz A, Ortega A, Idoate A, Giraldez J, Brugarolas A. Effects of hepatic function on vancomycin pharmacokinetics in patients with cancer. *Ther Drug Monit* 2000;22(3):250-7.
5. Buelga DS, Fernández de Gatta García MM, Herrera EV, Domínguez-Gil A, García MJ. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(12):4934-41.
6. Staatz CE, Byrne C, Thomson AH. Population pharmacokinetic modelling of gentamicin and vancomycin in patients with unstable renal function following cardiothoracic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(2):164-76.
7. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther* 2006;31(5):447-54.
8. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 1995;274(8):639-44.
9. Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Laveille C, Tranchand B, Girard P, Laffont CM, Mentre F. Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately

- evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(3):221-34.
10. Bracco D, Landry C, Dubois MJ, Eggimann P. Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. *Burns* 2008;34(6):791-6.
 11. Dufour G, Montravers P. Pharmacokinetics of antibiotics or antifungal drugs in intensive care units. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11(1):14-20.
 12. Rea RS, Capitano B. Optimizing use of aminoglycosides in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28(6):596-603.
 13. Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:329-35.
 14. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, Franchini C, Concia E. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996;38(5):865-9.
 15. James JK, Palmer SM, Levine DP, Rybak MJ. Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(3):696-700.
 16. Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, Pean Y, Ravaud Y, Herman B. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *J Antimicrob Chemother* 1995;35(2):352-4.
 17. Fernández de Gatta García MM, Romano S, Calvo MV, Ardanuy R, Domínguez-Gil A, Lanao JM. Evaluation of population pharmacokinetic models for amikacin dosage individualization in critically ill patients. *J Pharm Pharmacol* 2009;61:759-66.
 18. Wu G. Calculating predictive performance: a user's note. *Pharmacol Res* 1995;31(6):393-9.
 19. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
 20. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):925-42.

21. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(1):82-98.
22. Pea F, Furlanut M, Negri C, Pavan F, Crapis M, Cristini F, Viale P. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in the critically ill patients: the Optivanco study. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; doi:10.1128/AAC.01149-08.

1. Se ha caracterizado el perfil farmacocinético poblacional de vancomicina en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) a partir de datos procedentes de la monitorización de concentraciones de este fármaco, identificándose como covariables con influencia significativa en el aclaramiento de vancomicina la edad y el aclaramiento de creatinina cuantificado a partir de la orina recogida en 24h. Sin embargo, otras covariables específicas de este entorno clínico como el grado Apache II, la presencia de shock séptico, el balance hídrico o el uso de diuréticos y vasopresores no quedaron incluidas en el modelo final.
2. La caracterización realizada confirma que en esta población el volumen de distribución de vancomicina, aunque dependiente del peso del paciente, es significativamente más elevado que en otras poblaciones, especialmente si el valor de creatinina sérica es superior a 1 mg/dl.
3. La consideración de criterios farmacodinámicos asociada a los resultados farmacocinéticos obtenidos ha puesto de manifiesto el riesgo de infradosificación derivado del uso de dosis convencionales, especialmente en ciertos subtipos de pacientes ingresados en la UCI, con el consecuente fracaso terapéutico de este antibiótico para el cual no existen muchas alternativas terapéuticas.
4. Finalmente, el análisis farmacocinético/farmacodinámico realizado ha permitido el diseño de un nomograma de dosificación inicial de vancomicina en pacientes de UCI, con el fin de lograr la eficacia antibiótica considerando la susceptibilidad del patógeno y la edad y función renal del paciente.