

UTILIDAD CLÍNICA DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA VALLE DE GENTAMICINA TRAS SU ADMINISTRACIÓN EN DOSIS ÚNICA DIARIA

Pérez Ruixo, J. J., *Doctor en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria*; **Pastor Boix, E.**, *Especialista en Farmacia Hospitalaria*; **Bertolín Olmos, B.**, *Residente III de Farmacia Hospitalaria*; **Faus Felipe, V.**, *Residente III de Farmacia Hospitalaria*; **Almela Tejedo, M.**, *Doctor en Farmacia, Residente II de Farmacia Hospitalaria*; **Cholvi Llorell, M.**, *Residente II de Farmacia Hospitalaria*; **Jiménez Torres, N. V.**, *Doctor en Farmacia, Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología de Farmacéutica, Jefe de Servicio*.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.
Departamento de Farmacia y Tecnología de Farmacéutica. Universidad de Valencia.

Palabras clave:

Aminoglucósidos. Dosis única diaria. Farmacocinética. Monitorización.

Resumen:

El objetivo del presente estudio es valorar los factores pronóstico que permiten predefinir la utilidad de la monitorización de la concentración plasmática valle de gentamicina tras su administración en dosis única diaria. Esta situación está relacionada íntimamente con el hecho de que a concentraciones plasmáticas valle inferiores a 1 mg/l las técnicas analíticas habitualmente utilizadas poseen una exactitud y precisión que limita su utilidad clínica.

La utilidad de la monitorización de la concentración plasmática valle se valoró mediante el desarrollo de un modelo de regresión logística que permitió identificar los factores pronóstico (edad, peso, talla, sexo, creatinina sérica y aclaramiento de creatinina) que de forma independiente determinan valores < 1 mg/l en una población de estudio formada por 1.250 pacientes simulados con

las mismas características que los pacientes atendidos en nuestro hospital.

El aclaramiento de creatinina ($OR = 1,077$; $p < 0,0001$) y el peso ($OR = 0,978$; $p < 0,0001$) se identifican como factores pronóstico de alcanzar concentraciones valle de gentamicina < 1 mg/l. Cuando se utiliza el modelo con el aclaramiento de creatinina como única covariable, el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico es de 0,85 y el punto de corte óptimo corresponde a un aclaramiento de creatinina de 60 ml/min, en el cual se alcanza una sensibilidad del 79,48% y una especificidad de 73,21%. El área bajo la curva de rendimiento diagnóstico no mejora de forma significativa cuando el peso corporal es añadido como covariable a este modelo.

En este sentido, la utilidad clínica de la determinación de la concentración valle de gentamicina para su individualización posológica es escasa cuando el paciente presenta un aclaramiento de creatinina superior a 60 ml/min.

CLINICAL UTILITY OF GENTAMICIN THROUGH PLASMA CONCENTRATION AFTER A SINGLE DAILY DOSE

Key words:

Aminoglycosides. One daily dose. Pharmacokinetic. Monitoring.

Summary:

The prognostic factors that make it possible to predefine the usefulness of monitoring trough plasma concentrations of gentamicin after the administration of a single daily dose were evaluated. This situa-

Correspondencia: Juan José Pérez Ruixo. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. E-mail: ruixo@ole.com

Este artículo se presentó, parcialmente, en forma de comunicación en el Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria que se celebrará en Pamplona del 22 al 25 de septiembre de 1999.

Fecha de recepción: 22-2-00

tion is closely related with the fact that analytic techniques have little precision at trough plasma concentrations of less than 1 mg/l, thus limiting their clinical value.

The usefulness of monitoring trough plasma concentration was evaluated using a logistic regression model to identify prognostic factors (age, weight, height, sex, serum creatinine and creatinine clearance) that can independently determine trough values < 1 mg/l in a study population of 1,250 simulated patients with the same characteristics as patients attended in our hospital.

Creatinine clearance (OR = 1.077; $p < 0.0001$) and weight (OR = 0.978; $p < 0.0001$) were identified as prognostic factors for gentamicin trough concentrations of < 1 mg/l. When the model was used with creatinine clearance as the only covariable, the area under the diagnostic performance curve was 0.85 and the optimal cutoff point was a creatinine clearance of 60 ml/min, which had a sensitivity of 79.48% and a specificity of 73.21%. The area under the diagnostic performance curve did not significantly improve when body weight was added to the model as a covariable.

Determination of the trough concentration of gentamicin for individualizing dosage had little clinical usefulness in patients with a creatinine clearance of more than 60 ml/min.

Farm Hosp 2000;24(2):89-97

INTRODUCCIÓN

Los aminoglucósidos, después de cincuenta años de su presencia en el arsenal terapéutico, continúan siendo antibióticos de primera línea en el tratamiento y profilaxis de infecciones graves por gramnegativos. Se trata de fármacos de estrecho índice terapéutico, con elevada incidencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad, y amplia variabilidad interindividual en su comportamiento cinético y dinámico (1). Además la relación establecida entre sus concentraciones plasmáticas y su respuesta terapéutica y/o tóxica ha sido demostrada ampliamente en la bibliografía (2, 3). De hecho, la actividad bactericida de los aminoglucósidos es concentración dependiente y su toxicidad está relacionada con la exposición total al fármaco (4). En este sentido, la utilidad clínica y terapéutica de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos, como parte del seguimiento de los pacientes en tratamiento, ha sido considerada coste-efectiva (5, 6).

Ahora bien, en los últimos años se han puesto de manifiesto diversos argumentos a favor de una mayor efectividad de los aminoglucósidos tras su administración en dosis única diaria. Entre éstos cabe destacar la cinética bactericida concentración-dependiente, el efecto postantibiótico, la resistencia adaptativa y transporte saturable al interior de la célula tubular renal (4). De esta forma la seguridad de los aminoglucósidos también puede optimizarse con su administración en dosis única

diaria. En diferentes estudios se ha demostrado una menor incidencia de toxicidad debido a la disminución de la acumulación del fármaco en las células tubulares renales y en el oído interno (7). Además, la dosis única diaria presenta las ventajas adicionales derivadas de la comodidad de su administración, el menor tiempo de enfermería y la menor necesidad de monitorización de sus concentraciones plasmáticas (8). No obstante, la evidencia aportada por diferentes ensayos clínicos y metanálisis realizados en pacientes subsidiarios de tratamiento con aminoglucósidos no refleja una clara superioridad de la administración en dosis única diaria, tanto en efectividad como en seguridad (7, 9-11), aunque existe una reducción en los costes asociados a este tratamiento (12). Es más, esta modalidad terapéutica se encuentra desaconsejada en pacientes pediátricos, pacientes críticos, grandes quemados, pacientes con endocarditis bacteriana y mujeres embarazadas (13).

En estos estudios la elección de la pauta posológica ha sido empírica y en la mayoría de ellos se han utilizado dosis fijas (expresadas en mg/kg). Por este motivo la dosis y el intervalo posológico óptimos todavía no han sido establecidos y, posiblemente, la mejor estrategia sería la individualización posológica en función del microorganismo causante de la infección, el lugar y el tipo de infección y las características farmacocinéticas del paciente y/o sus concentraciones plasmáticas (4, 14, 15).

La monitorización de las concentraciones plasmáticas tras la administración en dosis única diaria no puede basarse directamente en el ámbito terapéutico asociado a la pauta convencional. En la actualidad el ámbito terapéutico asociado a la concentración pico y valle continúa siendo motivo de controversia en la literatura científica. Algunos autores suponen que tras la administración de la dosis única diaria siempre se alcanzan concentraciones plasmáticas adecuadas, e incluso consideran superflua su monitorización (16). En cambio, otros autores creen que el ámbito óptimo de concentraciones plasmáticas obtenidas treinta minutos después de finalizar la perfusión intravenosa de gentamicina o tobramicina deben situarse entre 16 y 24 mg/l. A pesar del empirismo que soporta esta hipótesis (17), estos valores de concentración se sitúan fuera de los límites de las curvas de calibrado de las técnicas analíticas habitualmente utilizadas, como son la inmunofluorescencia polarizada y el enzoinmunoensayo de micropartículas.

En relación con el binomio concentración valle ($C_{p_{valle}}$) y dosis única diaria, existen criterios de actuación diferentes. Así, mientras en algunos ensayos clínicos la dosis única diaria se reducía si la $C_{p_{valle}}$ era superior a 1-2 mg/l para gentamicina y a 5 mg/l para amikacina (18-20), algunos autores no consideran correcta su monitorización porque en la mayoría de los casos los valores son indetectables (13, 20). En este contexto de validez clínica de la $C_{p_{valle}}$ hay que tener presente que las técnicas analíticas habitualmente utilizadas no poseen una exactitud y precisión óptima cuando la $C_{p_{valle}}$ es inferior a 1 mg/l, por lo que no es posible alcanzar una individualización posológica adecuada (21).

Tabla 1. Características antropométricas y bioquímicas simuladas, junto con el tipo de función de distribución de probabilidad asumida para cada una de ellas

Parámetro	N	Distribución	Tendencia central	Variabilidad	Ámbito
Edad (años)	1.250	Normal	60	15*	20-100
Peso (kg)	1.250	Normal	170	10*	15-190
Talla (cm)	1.250	Normal	70	15*	40-120
Sexo (V/M)	1.250	Binomial	1	0,5***	0-1
Crs (mg/l)	1.000	Log-normal	1	0,3**	> 0,6
	250	Log-normal	2,5	0,5***	> 0,6

* Descripción estándar. ** Coeficiencia de variación. *** Proporción.

El objetivo principal del presente estudio es valorar la utilidad clínica de la monitorización de la concentración valle de gentamicina tras su administración en dosis única diaria para realizar la individualización posológica de los aminoglucósidos. Además como objetivo secundario se plantea el desarrollo de una prueba diagnóstica capaz de decidir cuándo es necesario realizar la monitorización de la concentración valle de gentamicina.

MÉTODO

El estudio se ha realizado a partir de una población simulada de 1.250 pacientes. El desarrollo de la metodología se compone de tres etapas: en la primera etapa se obtuvo la población de estudio mediante técnicas de simulación; en segundo lugar se analizaron los datos simulados con el objetivo de desarrollar una prueba diagnóstica basada en un modelo de regresión logística, y, finalmente, se evaluó la utilidad de la prueba diagnóstica.

Primera etapa: simulación

Mediante un generador de números pseudoaleatorios se simuló aleatoriamente las características antropométricas y bioquímicas correspondientes a 1.250 pacientes. Para ello se utilizaron los datos estadísticos correspondientes a la edad, peso, talla, sexo y creatinina sérica (Cr_s) de la población de pacientes ingresados en nuestro hospital (tabla 1). A partir de estos datos para cada paciente se calculó su peso ideal (22), el peso de dosificación (23) y el aclaramiento de creatinina (24) (Cl_{Cr}). Para verificar la ausencia de sesgo en el proceso de simulación se compararon los valores de la edad, la talla, el peso, el peso ideal, el peso de dosificación, la creatinina sérica y el Cl_{Cr} en función del sexo mediante una prueba «t» de Student, y se asumió la existencia de diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p era inferior a 0,05.

En todos los casos se consideró la administración de gentamicina en dosis única diaria de 240 mg por vía intravenosa, en perfusión intermitente de treinta minutos a velocidad constante, y la toma de muestras de sangre se realizaba justo antes de la siguiente administración

Tabla 2. Modelo farmacostatístico utilizado para la simulación de los pares de valores concentración plasmática-tiempo

Modelo estructural

Modelo farmacocinético

— Modelo monocompartimental abierto con administración intravenosa de 240 mg en perfusión intermitente de treinta minutos a velocidad constante y eliminación corporal de primer orden.

Modelo de regresión

— Cl (ml/min) = $0,0417 \cdot \text{peso ideal (kg)} + 0,815 Cl_{Cr}$ (ml/min).
— V_d (l) = $0,25 \cdot \text{peso de dosificación}$.

Modelo de varianza

Modelo de variabilidad interindividual

— $V_{d_j}(l) = V_d(l) \cdot \exp(n_1)$ $n_1 = N(0,16)$.
— Cl_j (ml/min) = Cl (ml/min) $\cdot \exp(n_2)$ $n_2 = N(0,09)$.

Modelo de variabilidad residual

— Cp_{ij} (mg/l) = Cp_{ij} (mg/l) $\cdot \exp(\epsilon_{ij})$ $\epsilon_1 = N(0,01)$.

(Cp_{valle}). De esta forma es posible obtener la Cp_{valle} de gentamicina en pacientes con insuficiencia renal. También se asumió que la determinación de gentamicina se realizaba mediante inmunofluorescencia polarizada Axsym TDx/FLx, de Abbott Diagnostic Division, con un límite de sensibilidad de 0,25 mg/l y un coeficiente de variación inferior al 10% en el ámbito de concentraciones comprendidas entre 0,25 y 8 mg/l.

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales utilizados en la simulación de las Cp_{valle} corresponden a una población general de pacientes, y fueron extraídos de la bibliografía (25). El modelo farmacostatístico utilizado para la simulación de las Cp_{valle} (tabla 2) asume como modelo farmacocinético estructural el modelo monocompartimental abierto, con administración intravenosa en perfusión intermitente a velocidad constante, K_0 y eliminación corporal de primer orden (ecuación 1):

$$\text{Si } 0 < t < T \quad C_j^*(t) = \frac{K_0}{Cl_j} \left[1 - \exp\left(-\frac{Cl_j}{V_{d_j}} \cdot t\right) \right]$$

$$\text{Si } 0 < t < T \quad C_r = \frac{K_0}{Cl_j} \left[1 - \exp\left(-\frac{Cl_j}{V_{d_j}} \cdot T\right) \right]$$

$$C_j^*(t) = C_T \cdot \exp\left(-\frac{Cl_j}{V_{d_j}} \cdot t\right) \quad [\text{ecuación 1}]$$

En la ecuación 1, $C_j^*(t)$ es la i -ésima concentración plasmática estimada a tiempo t en el individuo j -ésimo,

tras la administración de una dosis única. Los parámetros del individuo j -ésimo son el aclaramiento, Cl_j , y el volumen de distribución, Vd_j , y T es el tiempo de perfusión.

Se asume que la concentración plasmática experimental, $C_j(t)$, se halla sujeta a un error residual exponencial y, por tanto, $C_j(t)$ se puede expresar mediante la ecuación 2:

$$C_j^*(t) = C_j^*(t) \cdot \exp(\varepsilon_{ij}) \quad [\text{ecuación 2}]$$

donde ε_j es una variable aleatoria que se distribuye de forma normal con media 0 y varianza σ^2 , que en el proceso de simulación de Cp_{valle} se asumió igual a 0,01. La variabilidad interindividual del aclaramiento plasmático y del volumen de distribución se describe mediante un modelo de error exponencial, ecuaciones 3 y 4:

$$Cl_j = Cl \cdot \exp(\eta_j^{Cl}) \quad [\text{ecuación 3}]$$

$$Vd_j^* = Vd^* \cdot \exp(\eta_j^{Vd}) \quad [\text{ecuación 4}]$$

en las que η_j^{Cl} y η_j^{Vd} cuantifican las desviaciones del individuo j -ésimo respecto al valor poblacional típico del aclaramiento plasmático y del volumen de distribución, Cl y Vd , y son variables aleatorias independientes que se distribuyen de forma normal con media 0 y varianzas ω_{Cl}^2 y ω_{Vd}^2 , respectivamente. En el proceso de simulación se utilizaron valores de ω_{Cl}^2 de 0,16 y ω_{Vd}^2 de 0,09. Además, el aclaramiento poblacional de gentamicina se consideró como una función del peso ideal y del Cl_{Cr} , y el volumen de distribución fue modelado como función del peso de dosificación, tal y como muestran las ecuaciones 5 y 6:

$$Cl = 0,0417 \cdot \text{peso ideal} + 0,815 \cdot Cl_{Cr} \quad [\text{ecuación 5}]$$

$$Vd = 0,25 \cdot \text{peso de dosificación} \quad [\text{ecuación 6}]$$

Segunda etapa: desarrollo de la prueba diagnóstica

El desarrollo de la prueba diagnóstica está basado en la construcción de un modelo de regresión logística. En este modelo se utilizó como variable dependiente la Cp_{valle} , codificada como 0 cuando su valor era inferior a 1 mg/l y como 1 cuando su valor era mayor o igual a este valor. Las variables independientes utilizadas en el análisis eran la edad, la talla, el peso, el peso ideal, el sexo, la creatinina sérica y el Cl_{Cr} .

La identificación de los factores pronóstico de $Cp_{\text{valle}} > 1$ mg/l se realizó siguiendo las directrices de Hosmer y Lemeshow (26). En primer lugar se realizó un cribado de las variables independientes mediante el análisis de un modelo de regresión logística univariante con el objetivo de seleccionar los potenciales factores pronóstico a incluir en el modelo multivariante. De esta forma se seleccionaron aquellas variables que en dicho análisis presentaron valores de p inferiores a 0,25. Con estas va-

riables se exploraron los modelos multivariantes obtenidos por los métodos de inclusión secuencial, exclusión secuencial y el método «paso a paso», con criterios de inclusión y exclusión correspondientes a valores de p igual a 0,05 y 0,1, respectivamente. Las variables detectadas en este análisis como más importantes se fijaron en el modelo y, posteriormente, se añadieron de forma controlada las restantes variables seleccionadas con objeto de mejorar el ajuste final del modelo. Finalmente se realizaron las pruebas pertinentes para identificar potenciales interacciones de primer orden (cambios significativos del logaritmo de la verosimilitud al introducir las posibles interacciones en el modelo), factores de confusión (método de la proporción de cambio de los coeficientes del modelo) (27) y vulneraciones de la linealidad (análisis gráfico del *logit* en función de los factores pronóstico identificados en el modelo final).

Al utilizar el modelo final como prueba diagnóstica el resultado obtenido se encuentra en una escala cuantitativa comprendida entre 0 y 1. Por esta razón es necesario seleccionar un punto de corte o valor límite adecuado que permita resumir estos resultados en dos categorías: positivo y negativo. La selección del punto de corte óptimo se realizó mediante la construcción de las curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC —*receiver operating characteristics*—). Para ello se determinó la sensibilidad y la especificidad asociada a cada uno de los posibles puntos de corte existentes en el ámbito de valores comprendidos entre 0 y 1 y posteriormente se representó gráficamente en el eje de ordenadas el valor de la sensibilidad (fracción de verdaderos positivos) y en el eje de abscisas la fracción de falsos positivos o el opuesto de la especificidad de cada uno de los posibles puntos de corte. La selección del punto de corte óptimo se realizó mediante el criterio de McNeil et al, basado en que la eficiencia en el punto de corte es igual al cociente existente entre la prevalencia de $Cp_{\text{valle}} > 1$ mg/l y la prevalencia de $Cp_{\text{valle}} < 1$ mg/l. La eficiencia puede establecerse a partir de la relación existente entre la sensibilidad y la especificidad.

Tercera etapa: utilidad de la prueba diagnóstica

La utilidad de la prueba diagnóstica de $Cp_{\text{valle}} > 1$ mg/l se valoró mediante su capacidad de clasificación, el comportamiento de la prueba bajo distintos niveles de prevalencia, el cociente de probabilidad y la probabilidad posttest (29). La capacidad de clasificación se evaluó mediante el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico (AUC_{ROC}), estimada mediante el método trapezoidal (30). Este parámetro permite comparar la capacidad de clasificación de diferentes pruebas diagnósticas. En base al teorema de Bayes, se evaluó el comportamiento de la prueba diagnóstica para un ámbito de valores de prevalencia comprendido entre 0 y 1, mediante el cálculo de los valores predictivos positivos y negativos. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 7.5 (SPSS Inc, Chicago, IL) (31).

Tabla 3. Media y desviación estándar de las características antropométricas y bioquímicas obtenidas mediante simulación

Parámetro	Varón (n = 609)	Mujer (n = 641)	p
Edad (años)	59,98 (13,94)	58,98 (14,43)	ns
Talla (cm)	169,84 (8,44)	170,14 (8,12)	ns
Peso (kg)	70,96 (13,96)	70,09 (13,68)	ns
Peso ideal (kg)	62,14 (6,85)	59,91 (5,92)	< 0,01
Peso dosificación (kg) ..	65,66 (8,92)	63,98 (8,10)	< 0,01
Cr _s (mg/dl)*	1,12 (0,78)	1,10 (0,63)	ns
Clcr _s (ml/min)	61,01 (25,02)	50,88 (22,05)	< 0,01

* Expresado como mediana (amplitud intercuartil).

RESULTADOS

La población a estudio, obtenida mediante técnicas de simulación, corresponde a 1.250 pacientes con características antropométricas y bioquímicas similares a la población de pacientes ingresados en nuestro hospital (tabla 3). La edad, la talla, el peso y la creatinina sérica no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo. Ahora bien, el peso ideal, el peso de dosificación y el Cl_{Cr} presentaban diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Estos resultados confirman la ausencia de sesgo en el proceso de simulación, puesto que la obtención de las variables con diferencias significativas se realizó considerando un distinto comportamiento entre hombres y mujeres.

La administración de 240 mg de gentamicina por vía intravenosa originó las Cp_{valle} en situación de estado estacionario que aparecen en la figura 1 en función del Cl_{Cr} del paciente. En la gráfica se aprecia la amplia va-

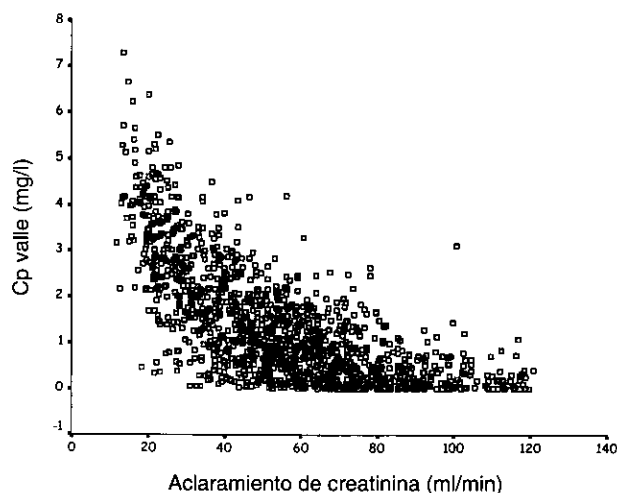


Figura 1.—Concentraciones plasmáticas valle de gentamicina simuladas en situación de estado estacionario en función del aclaramiento de creatinina.

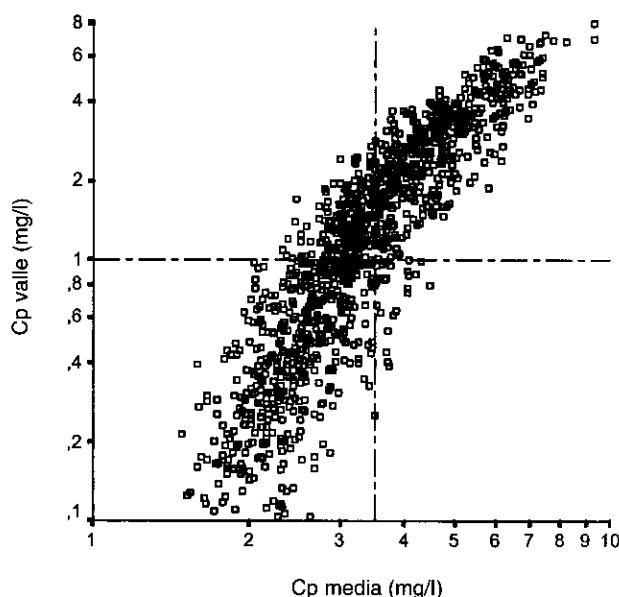


Figura 2.—Relación entre la concentración plasmática media de gentamicina y la concentración plasmática valle.

riabilidad interindividual existente en el comportamiento farmacocinético de la gentamicina, donde incluso pacientes con Cl_{Cr} similar presentan valores de Cp_{valle} muy distintos. De las 1.250 Cp_{valle} simuladas, 619 son inferiores a 1 mg/l y, por tanto, la prevalencia de Cp_{valle} > 1 mg/l es de 50,48%. En la figura 2 se representa la relación existente entre la concentración plasmática media en estado estacionario y la Cp_{valle}.

En el desarrollo del modelo de regresión logística se realizó una prueba de cribado mediante un análisis de regresión logística univariante de las variables independientes cuyos resultados, en forma de *odds ratio* (OR), se muestran en la tabla 4. En este análisis, excepto el peso y la talla, el resto de las variables analizadas presentaron una asociación estadísticamente significativa con la obtención de Cp_{valle} > 1 mg/l. Esta asociación fue positiva para el sexo, el peso ideal y el Cl_{Cr}, y negativa para la edad y la creatinina sérica. En cualquier caso, el

Tabla 4. Análisis univariante de los posibles factores pronósticos de concentraciones plasmáticas valle de gentamicina inferiores a 1 mg/l

	OR	IC 95%	p
Edad (años)	1,029	1,021-1,038	< 0,0001
Talla (cm)	0,987	0,974-1,001	0,059
Peso (kg)	1,005	0,997-1,013	0,247
Peso ideal (kg)	0,983	0,966-1,000	0,046
Sexo*	0,571	0,457-0,715	< 0,0001
Cr _s (mg/dl)	9,708	7,059-13,351	< 0,0001
Clcr _s (ml/min)	0,928	0,920-0,936	< 0,0001

* La referencia es el sexo masculino.

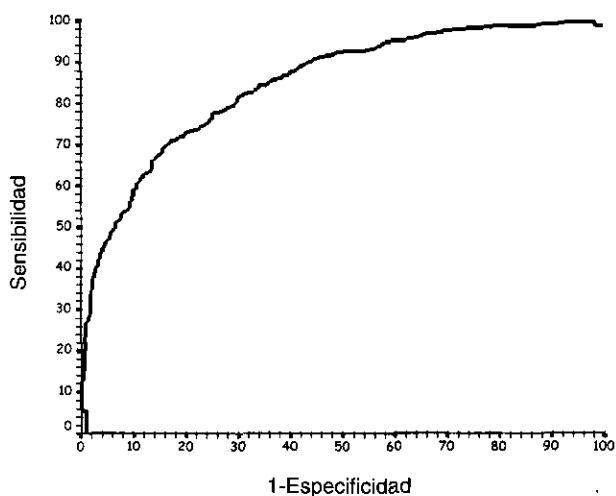
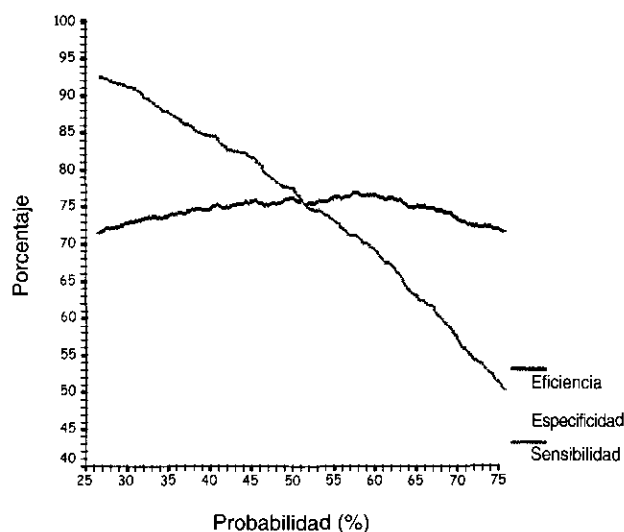
Tabla 5. Análisis multivariante de los posibles factores pronósticos de concentraciones plasmáticas valle de gentamicina inferiores a 1 mg/l

	Coefficiente (EE)*	OR	IC95%	p
Modelo I				
— Constante	4,047 (0,240)			< 0,0001
— Clcr _s (ml/min)	-0,075 (0,004)	0,928	0,920-0,936	< 0,0001
Modelo II				
— Constante	2,629 (0,394)			< 0,0001
— Clcr _s (ml/min) ...	-0,078 (0,005)	0,925	0,917-0,933	< 0,0001
— Peso (kg)	0,023 (0,005)	1,023	1,013-1,033	< 0,0001

* Error estándar.

valor de p alcanzado para cada variable es menor de 0,25 y, por tanto, según el criterio de Hosmer y Lemeshow todas ellas se incluyeron en el análisis multivariante.

La exploración de los modelos multivariantes obtenidos por los métodos de inclusión secuencial, exclusión secuencial y el método «paso a paso» evidenció al Cl_{Cr} como la variable más importante (modelo I). Esta variable se fijó en el modelo y la posterior adición jerárquica de variables sólo identificó al peso como variable capaz de mejorar el ajuste de los datos al incluirla en el modelo (modelo II) (tabla 5). El resto de variables no presentaban interacción con Cl_{Cr} ni con el peso, en ningún caso el cambio del logaritmo de la verosimilitud al introducir las posibles interacciones en el modelo fue estadísticamente significativo. Además ninguna de las variables se mostró como factor de confusión, dado que la proporción de cambio de los coeficientes del modelo fue inferior al 5% en todos los casos. En ambos modelos el análisis gráfico del *logit* en función del Cl_{Cr} (modelos I y II) y del peso (modelo II) no mostró vulnera-

**Figura 3.**—Curva de rendimiento diagnóstico para la predicción Cp_{vente} < 1 mg/l a partir del aclaramiento de creatinina (modelo I).**Figura 4.**—Valor de sensibilidad, especificidad y eficiencia en función del punto de corte seleccionado para la predicción de Cp_{vente} > 1 mg/l, según el modelo I.

ciones significativas en el supuesto de linealidad del modelo de regresión logística.

La capacidad de clasificación, medida como el AUC_{ROC}, para el modelo I es 84,86% (IC95%: 82,75% a 86,81%) (Fig. 3) y para el modelo II es 85,41 (IC95%: 83,33% a 87,32%). Este incremento del AUC_{ROC} no mejora en términos clínicos la capacidad de clasificación obtenida con el modelo I. Por este motivo se decidió seleccionar como prueba diagnóstica el modelo I, que incluía menor número de parámetros.

Los valores de sensibilidad, especificidad y eficiencia en función de la probabilidad obtenida con el modelo I se representa en la figura 4. El punto de corte óptimo seleccionado fue el valor de probabilidad igual a 0,5. Ahora bien, como la prueba diagnóstica es un modelo de regresión logística univariante, el valor de probabilidad establecido como punto de corte óptimo puede expresarse en unidades de la variable independiente, en este caso Cl_{Cr}. De esta forma, el punto de corte equivale a un Cl_{Cr} igual a 55 ml/min, con un intervalo de confianza del 95% comprendido entre 48 y 61 ml/min. Por mayor sensibilidad y simplicidad se decidió utilizar como punto de corte 60 ml/min.

En la tabla 6 se resume, en forma de tabla 2 × 2, la información aportada por la prueba diagnóstica de Cp_{vente}

Tabla 6. Concentraciones plasmáticas valle de gentamicina en función del aclaramiento de creatinina

	Clcr < 60 ml/min	Clcr > 60 ml/min	
Cp _{vente} > 1 mg/l	462	127	589
Cp _{vente} < 1 mg/l	169	492	661
Total	631	619	1.250

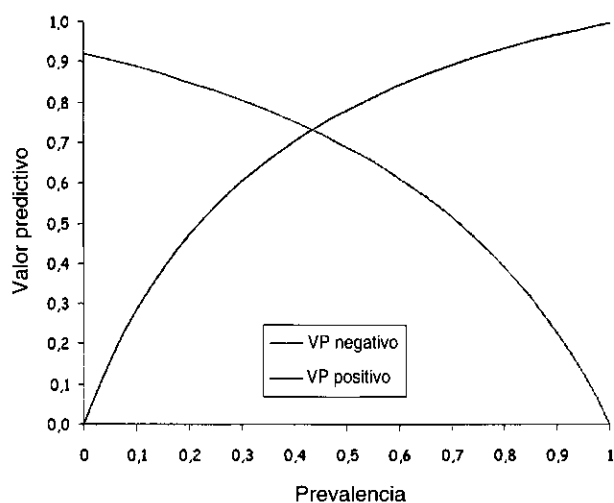


Figura 5.—Valores predictivos positivos y negativos en función de la prevalencia.

> 1 mg/l. De esta tabla se desprende que la prueba diagnóstica tiene una sensibilidad de 79,48% y una especificidad de 73,21%. El cociente de probabilidad de la prueba diagnóstica para un resultado positivo es de 2,97 y para un resultado negativo de 0,28; y como la prevalencia de $C_{p_{valle}} < 1$ mg/l en la muestra de 1.250 pacientes es de 0,50, la probabilidad posttest es igual a 0,75.

En la figura 5 se aprecian los valores predictivos positivos y negativos en función de la prevalencia de $C_{p_{valle}} > 1$ mg/l. Así, para valores de prevalencia comprendidos entre 0,4 y 0,5 se obtienen, simultáneamente, valores predictivos positivos y negativos superiores al 70%. A prevalencias mayores del 50% sería necesario considerar el impacto de los falsos negativos, y a prevalencias menores a 40% el impacto de los falsos positivos tendría repercusión clínica.

DISCUSIÓN

Los aminoglucósidos son fármacos cuyo estrecho índice terapéutico y amplia variabilidad interindividual justifica la necesidad de la monitorización de sus concentraciones plasmáticas, como parte del seguimiento de los pacientes en tratamiento. No obstante, en las situaciones donde se administran en dosis única diaria el ámbito terapéutico asociado a la pauta convencional de tratamiento no puede aplicarse directamente, y es necesario el establecimiento de una estrategia de monitorización de las concentraciones plasmáticas con el objetivo de garantizar la máxima efectividad del tratamiento y evitar la acumulación excesiva del fármaco y la aparición de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

En la bibliografía aparecen distintas estrategias de individualización posológica tras la administración de los aminoglucósidos en dosis única diaria. Algunos autores piensan que la monitorización de las concentraciones plasmáticas debe realizarse antes de las veinticuatro ho-

ras, cuando la técnica analítica todavía es capaz de detectar el fármaco en la sangre (14, 20). Ahora bien, el tiempo exacto al cual debe realizarse la toma de muestra puede variar en relación a la función renal del paciente. MacGowan y Reeves proponen una única monitorización transcurridas ocho horas desde la administración (32). Nicolau et al (14) proponen la administración de una dosis de 7 mg/kg seguida de la monitorización de la concentración plasmática transcurridas entre seis y catorce horas desde la administración. Esta concentración se compara con el denominado nomograma de Hartford, que permite seleccionar el intervalo posológico entre veinticuatro, treinta y seis y cuarenta y ocho horas. Sin embargo, existe poca experiencia clínica en la utilización de intervalos posológicos superiores a veinticuatro horas y, además, 7 mg/kg puede ser una dosis excesiva en muchas ocasiones, tal y como se ha evidenciado recientemente (33).

De las propuestas realizadas hasta el momento, la más robusta parece ser el método de Begg, desarrollado para pacientes con función renal normal, es decir, aclaramiento de creatinina superior a 60 ml/min (14). Este método, basada en la teoría del muestreo óptimo (34), consiste en monitorizar la concentración pico treinta a sesenta minutos tras finalizar la primera perfusión intravenosa de treinta minutos, y otra concentración transcurridas entre seis y veintidós horas desde la administración. A partir de estos datos se calcula el valor del área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y se ajustan las dosis en función del AUC deseado, que en cualquier caso deberá ser inferior a 84 mg · h/l, valor que corresponde a una concentración plasmática media de 3,5 mg/l. Este valor límite es coincidente con el propuesto por Aarons et al (35). Además, este método puede realizarse únicamente con la segunda determinación mediante la estimación bayesiana del AUC (36), aunque la exactitud y la precisión de la estimación es óptima cuando se dispone de dos valores de concentración plasmática (37).

Por otra parte, en los pacientes con aclaramiento de creatinina entre 20 y 60 ml/min es necesario reducir la dosis inicial de 5-7 a 3-5 mg/kg con el fin de evitar AUC excesivos y realizar la segunda monitorización transcurridas entre ocho y veinticuatro horas del final de la administración. No obstante, en estos pacientes la mejor alternativa puede ser aumentar el intervalo posológico en lugar de disminuir la dosis, pero no existen ensayos clínicos que avalen esta práctica clínica (14).

En la figura 2 se evidencia la relación existente entre la $C_{p_{valle}}$ y la concentración plasmática media, propuesta como nuevo parámetro para la individualización posológica de los aminoglucósidos. Esta relación permite justificar clínicamente la monitorización $C_{p_{valle}}$ y la utilización del valor de 1 mg/l en su dicotomización. De hecho, los valores de $C_{p_{valle}} < 1$ mg/l presentan una elevada especificidad (93%) para descartar concentraciones plasmáticas medias superiores a 3,5 mg/l. Además, la monitorización clínica de la $C_{p_{valle}}$, comparada con cualquier concentración plasmática transcurridas al menos seis horas desde la administración, presenta una

mayor sencillez y practicidad desde el punto de vista del personal de enfermería y puede ser de mayor utilidad en pacientes con insuficiencia renal, si bien presenta una serie de inconvenientes derivados de las técnicas analíticas habitualmente empleadas.

En este estudio se intenta valorar la utilidad de la monitorización de las $C_{p_{valle}}$ mediante la metodología empleada en el desarrollo de las pruebas diagnósticas. Esta metodología se ha utilizado para valorar la utilidad del modelo de regresión logística, desarrollado a partir de variables independientes de tipo antropométrico y bioquímico, en la predicción de $C_{p_{valle}} > 1$ mg/l. En este caso, la validez del modelo de regresión logística, como prueba diagnóstica, está condicionada al punto de corte escogido. De tal forma que la sensibilidad y la especificidad debe ser evaluada en cada uno de los posibles puntos de corte mediante las curvas de rendimiento diagnóstico, las cuales se han aplicado en el ámbito de la farmacocinética clínica en numerosas ocasiones (38).

En efecto, las curvas de rendimiento diagnóstico permiten observar todos los pares sensibilidad, especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el intervalo de resultados observados (39). Cuando los falsos positivos y los falsos negativos tienen el mismo coste, el punto de corte seleccionado mediante la aplicación del criterio de McNeil et al (28) equivale al punto de la curva de rendimiento diagnóstico más próximo al vértice superior izquierdo de la misma curva, es decir, al punto más cercano a los valores óptimos de sensibilidad y especificidad. Si los falsos positivos y los falsos negativos no tienen el mismo coste, es necesario calcular el punto de corte que minimiza el coste de los resultados erróneos. En nuestro caso se decidió asumir el mismo coste para los falsos positivos que para los falsos negativos.

Por otra parte, los niveles adecuados de sensibilidad y especificidad dependen de los objetivos que se pretenden conseguir con la prueba diagnóstica. En este sentido, Galen y Gambino proponen varios postulados relativos a la elección práctica de las características de una prueba diagnóstica. Se debe seleccionar pruebas diagnósticas de elevada sensibilidad cuando la enfermedad sea grave, pero curable, y no puede pasar inadvertida, o cuando los resultados falsos positivos no suponen para el paciente ningún traumatismo psicológico ni económico. Por el contrario, la selección de una prueba con elevada especificidad debería realizarse cuando se trate de diagnosticar enfermedades graves, prácticamente incurables, y es de gran importancia descartar que se padece la enfermedad, o cuando un resultado falso positivo supone para el paciente un traumatismo psicológico o económico grave. Deberá utilizarse una prueba con alto valor predictivo positivo cuando el tratamiento de los falsos positivos pueda tener consecuencias graves (40). Por estos motivos se decidió elegir como punto de corte 60 ml/min, límite superior del intervalo de confianza del 95% del Cl_{Cr} , que en el modelo I corresponde a un valor de probabilidad igual a 0,5. Este valor resultó de la aplicación del criterio de McNeil et al.

Además, las curvas de rendimiento diagnóstico permiten cuantificar de forma global la validez de la prueba diagnóstica para todos los posibles puntos de corte mediante el AUC_{ROC} . A su vez este parámetro puede ser utilizado en la comparación de diferentes pruebas diagnósticas para un mismo objetivo. En este trabajo se ha utilizado esta técnica para seleccionar como prueba diagnóstica el modelo II en detrimento del modelo I. El AUC_{ROC} representa la probabilidad de clasificar correctamente a un par de sujetos a partir de los resultados de la prueba diagnóstica, uno con la condición estudiada y otro sin ella, seleccionados al azar de la población general. En nuestro caso el modelo I presentaba un AUC_{ROC} de 85% y puede interpretarse de la siguiente forma: un paciente seleccionado al azar del grupo de pacientes que presentan un valor de $C_{p_{valle}} < 1$ mg/l tendrá el 85% de las veces un Cl_{Cr} mayor que un paciente elegido al azar del grupo de pacientes con $C_{p_{valle}} > 1$ mg/l.

El valor de AUC_{ROC} puede interpretarse según los criterios establecidos por Swets (41). Así, valores comprendidos entre 0,5 y 0,7 indican una baja exactitud, entre 0,7 y 0,9 pueden ser útiles para algunos propósitos y un valor mayor de 0,9 indica una exactitud alta. En este sentido, el valor de AUC_{ROC} obtenido en base al Cl_{Cr} puede considerarse útil para la predicción de $C_{p_{valle}} > 1$ mg/l, y aunque no puede considerarse como un test altamente discriminante, sí se presenta como una variable con un cociente de probabilidad (o razón de verosimilitud) para los resultados positivos y una probabilidad posttest aceptable (39).

La monitorización de las $C_{p_{valle}}$ solicitadas a la unidad de farmacocinética clínica deberán someterse a este nuevo criterio con el fin de optimizar la eficiencia de la individualización posológica de los aminoglucósidos. Ahora bien, estos resultados deben interpretarse con cautela por cuanto que la prevalencia de $C_{p_{valle}} > 1$ mg/l en esta población es del orden del 50%. La aplicación de esta prueba en situaciones donde la prevalencia pueda variar de forma notable puede ocasionar un incremento de resultados falsos (Fig. 3). En este sentido antes de implementar la prueba diagnóstica debe evaluarse su utilidad en base a la prevalencia existente y adaptar el punto de corte óptimo a la población de pacientes subsidiarios de tratamiento.

En definitiva, se puede concluir que la utilidad clínica de la determinación de la $C_{p_{valle}}$ de gentamicina para su individualización posológica es escasa cuando el paciente recibe 240 mg en dosis única diaria y presenta un aclaramiento de creatinina superior a 60 ml/min.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barclay ML, Begg EJ. Aminoglycoside toxicity and relation to dose regimen. *Adverse React Toxicol Rev* 1994;13:207-34.
2. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Disease* 1984;149:443-8.

3. Konrad F, Wagner R, Neumeister B, Rommel H, Georgieff M. Studies on drug monitoring in thrice and once daily treatment with aminoglycosides. *Intensive Care Med* 1993;19:215-20.
4. Begg EJ, Barclay ML. Aminoglycosides - 50 years on. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:597-603.
5. Crist KD, Nahata MC, Ety J. Positive impact of therapeutic drug monitoring program on total aminoglycoside dose and cost hospitalizations. *Ther Drug Monit* 1987;9:306-10.
6. Bertino JS, Rodvold KA, Destache CJ. Cost considerations in therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinetic* 1994;26:71-81.
7. Hatala R, Dinh T, Cook D. Once-daily aminoglycosides dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717-25.
8. Finell DL, Davis GA, Cropp CD, Ensom MHH. Validation of Hartford nomogram in trauma surgery patients. *Ann Pharmacother* 1998;32:417-21.
9. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of a single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:796-809.
10. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:786-95.
11. Barza M, Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *Br Med J* 1996;312:338-45.
12. Nicolau DP, Wu AH, Finocchiaro S, Udeh E, Chow MS, Quintiliani R, et al. Once-daily aminoglycoside dosing: impact on request and cost for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1996;18:263-6.
13. Barclay ML, Begg EJ, Hickling KG. Whats is the evidence for once daily aminoglycoside therapy. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:32-48.
14. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nithingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with once-daily aminoglycoside program administered to 2,814 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-5.
15. Schentag JJ, Nix DE, Forrest A, Adelman MH. AUIC - The universal parameter within the constraint of a reasonable dosing interval. *Ann Pharmacother* 1996;30:1029-31.
16. Bates RD, Nahata MC. Once-daily administration of aminoglycosides. *Ann Pharmacother* 1994;28:757-66.
17. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande ME. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Viena: Ed. Antimicrobial Therapy, Inc; 1997:62.
18. Kumana CR, Yuen KY. Parenteral aminoglycoside therapy: selection, administration and monitoring. *Drugs* 1994;47:902-13.
19. Marik PE, Lipman J, Kobilski S, Scribante J. A prospective randomized study comparing once - versus twice daily amikacin dosing in critically ill adult and pediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:753-64.
20. Begg EJ, Barclay ML, Dufull SB. A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:605-9.
21. Mateu García MT. Farmacocinética poblacional de gentamicina y tobramicina en pacientes críticos (tesis doctoral). Valencia; 1997.
22. Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1974;8:650-5.
23. Bauer LA, Blouin RA, Griffen WO, Record KE, Bell RM. Amikacin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1980;34:5197-22.
24. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
25. Abbottbase® Pharmacokinetics Systems Operations Manual. Version 1.00. Illinois: Abbott Laboratories; 1991.
26. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley; 1989.
27. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, Omuro Y, Ando M, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2401-8.
28. McNeil BJ, Keeler E, Adelstein SJ. Primer on certain elements of medical decision making. *N Engl J Med* 1975;293:211-5.
29. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to medical literature. VI. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1994;271:703-7.
30. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de pruebas diagnósticas. *Med Clí* 1995;104:661-70.
31. SPSS. Statistical Package for Social Sciences, version 7.5 2S for Windows (programa informático).
32. MacGowan A, Reeves D. Serum aminoglycosides concentrations: the case for routine monitoring. *J Antimicrob Agents* 1994;34:829-37.
33. El Bakri F, Pallet A, Smith AG, Duncombe AS. Ototoxicity induced by once-daily gentamicin. *Lancet* 1998;351:1407-8.
34. D'Argenio DZ. Optimal sampling times for pharmacokinetic experiments. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981;9:739-56.
35. Aarons L, Vozeh S, Wenk M, Weiss P, Follath F. Population pharmacokinetics of tobramycin. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:305-14.
36. Dufull SB, Kirkpatrick CMJ, Begg EJ. Comparison of two Bayesian approaches to dose individualization for once daily dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:125-35.
37. Kaufmann GR, Vozeh S, Wenk M, Haefeli W. Safety and efficacy of two-compartment Bayesian feedback program for therapeutic tobramycin monitoring in daily clinical use and comparison with a non-Bayesian one compartment model. *Ther Drug Monit* 1997;20:172-80.
38. Schumacher GE, Barr JT. Applying decision analysis in therapeutic drug monitoring: using receiver-operating curves in comparative evaluations. *Clin Pharm* 1986;5:239-46.
39. Sackett DL, Haynes RB, Tungwell P. *Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica*. Madrid: Díaz Santos; 1989.
40. Galen RS, Gambino SR. *Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses*. Nueva York: J Wiley and Sons, Inc; 1975.
41. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-93.