

TÉCNICA DE “BOOTSTRAP” EN LA SELECCIÓN DE COVARIABLES DURANTE LA CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO DE POBLACIÓN: APLICACIÓN A VANCOMICINA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

M^a José García, Dolores Santos Buelga, M^a del Mar Fernández de Gatta, Emma Herrera, Alfonso Domínguez-Gil

Departamento de Farmacia Galénica. Facultad de Farmacia. Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario. Universidad de Salamanca.

Introducción

Una de las finalidades de los modelos farmacocinéticos poblacionales es proporcionar una estrategia racional de dosificación individualizada. En estos modelos resulta esencial la identificación y cuantificación de diferentes factores demográficos, fisiopatológicos y clínicos (covariables) capaces de explicar, al menos en parte, la variabilidad interindividual asociada al comportamiento cinético del fármaco (1,2). El objetivo de este estudio es demostrar, sobre datos obtenidos en pacientes tratados con vancomicina, la aplicación de métodos de replicación (“bootstrap” de un GAM) en la selección de covariables durante la construcción de un modelo de población.

Materiales y Métodos

Los datos analizados proceden de la monitorización de 286 pacientes con neoplasias hematológicas, tratados con vancomicina, cuyas características demográficas, clínicas y de tratamiento se recogen en la tabla 1.

Las concentraciones de vancomicina se ajustaron a un modelo cinético monocompartimental abierto utilizando la metodología de modelos de efectos mixtos implementada en el programa NONMEM v.5.0 (3), estimándose, para cada individuo, los parámetros básicos, aclaramiento (CL) y volumen aparente de distribución (Vd) mediante un algoritmo bayesiano. Los parámetros obtenidos en este ajuste se analizaron mediante un GAM (Generalized

Additive Model) con objeto de establecer las posibles correlaciones con las covariables incluidas en el estudio. Los resultados obtenidos con el GAM fueron sometidos a una técnica de replicación “bootstrapping” utilizando Xpose v.3.0 (4) y S-plus 2000.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de tratamiento de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS	MEDIA (margen)
Demográficas	
Edad (años)	51 (15-84)
Peso (kg)	64,9 (41-100)
Superficie corporal (m ²)	1,70 (1,33-2,17)
Sexo (H/M)	158/128
Clínicas	
Creatinina sérica(mg/dL)	1 (0,4-3)
Hemoglobina (g/dL)	8,6 (5,3-15,1)
Diagnóstico:	
LMA (Si/No)	79 /207
LLA (Si/No)	23/263
LNH (Si/No)	88/198
Tratamientos asociados	
AMK (Si/No)	111/175
ANF (Si/No)	60/226
ATMO (Si/No)	45/241
NEUT (Si/No/ND)	125/132/29
OBES (Si/No)	35/251
Tratamiento	
Dosis (mg/intervalo)	750 (200-2000)
Duración perfusión (min)	30-60
Intervalo (h)	6-72
Concentración (µg/L)	9,1 (0,84-51,12)

LMA: Leucemia mieloblástica aguda; LLA: Leucemia Linfocítica Aguda; LNH: Linfoma No Hodgkin; AMK: Amicacina; ANF: Anfotericina; ATMO: Autotrasplante de Médula Ósea; NEUT: neutropenia; OBES: Obesidad; ND: No Disponible.

452 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

Los resultados con esta técnica se obtienen por recuento del número de veces (frecuencia relativa) que se selecciona cada covariable; es decir las veces que una covariable o un modelo de covariables se selecciona, dividido por el número total de conjunto de datos de "bootstrap". El número óptimo de conjuntos puede seleccionarse utilizando un algoritmo que determina a partir de que número la frecuencia de inclusión se mantiene estable. Considerando este criterio, se han generado un total de 150 subconjuntos de datos obtenidos por muestreo aleatorio con reemplazo a partir de los datos originales. El GAM se aplica a cada subconjunto, para determinar la influencia de cada una de las covariables sobre la variabilidad de los parámetros CL y Vd.

Resultados y Discusión

El modelo GAM obtenido para el CL (L/h) incluye las variables creatinina sérica (Crea), peso, edad, sexo, amicacina (AMK) y anfotericina (ANF) en la siguiente forma:

$$CL = 5.44 - 6.53Crea - 1.75Crea^2 + 2.46Peso + 0.27Peso^2 - 0.03Edad + 0.35AMK - 0.40ANF$$

El análisis "bootstrap" confirmó la influencia individual de estas 6 covariables con un nivel de probabilidad superior al 50% en todos los casos, presentando creatinina y edad la máxima probabilidad (100%). La combinación más probable de 2 covariables resultó ser precisamente la de las dos anteriores (100%), mientras que los modelos más probables de 3 y 4 covariables incluyeron además: sexo (probabilidad > 80%) y sexo y peso (probabilidad > 70%), respectivamente. Según este análisis, el número óptimo de covariables que se deben incluir en el modelo es de 5, las mismas incorporadas por el GAM, excepto amicacina.

El modelo GAM obtenido para el Vd (L) incluye creatinina, sexo y AMK de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Vd = 73.13 - 34.10Crea - 5.51Crea^2 + 5.49Sexo + 3.47AMK$$

Mediante "bootstrap" se confirma la influencia, en orden de importancia de creatinina, AMK y sexo, todas ellas con probabilidades

superiores al 70 %, presentando el resto de covariables probabilidades $\leq 50\%$. La combinación de las 3 covariables que mostraron individualmente la máxima influencia sobre Vd, proporciona un modelo cuya probabilidad supera el 60%, confirmándose en este caso los resultados proporcionados por el GAM aplicado a los datos originales.

Los métodos de replicación "bootstrap" pueden utilizarse como herramienta para estimar el grado de significación estadística de la contribución de diferentes covariables durante la construcción de un modelo de efectos mixtos, siendo aconsejable su utilización en el análisis preliminar exploratorio (5). La estabilidad de los resultados obtenidos con GAM con respecto al modelo seleccionado de covariables se puede confirmar utilizando esta técnica de replicación. La selección de las covariables que más significativamente contribuyen a la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos simplifica de forma importante la posterior búsqueda y selección del modelo final.

Bibliografía

1. Grasela TH, Sheiner LB. Pharmacostatistical modelling for observational data. *J Pharmacokinet Biopharm*, 19(3): 25S (1991).
2. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic models. *J Pharmacokinet Biopharm*, 20(5): 511 (1992).
3. Beal SL, Sheiner LB. NONMEM user's guides. NONMEM Project Group, Universidad de California. San Francisco CA, 1992.
4. Jonsson EN, Karlsson M. Xpose – an S-PLUS based model building aid for population analysis with NONMEM. En: Aarons L, Balant LP, Danhof et al. (eds). *The population approach: measuring and managing variability in response, concentration and dose*. European Commission, Brussels, 1997.
5. Gobburu JVS, Lawrence J. Application of resampling techniques to estimate exact significance levels for covariate selection during Nonlinear Mixed Effects Model building. *Pharm Res*, 19(1): 92 (2002).