



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Capacitat predictiva de l'estimació de la funció renal sobre la cinètica d'eliminació de ganciclovir

María Eugenia Palacio Lacambra

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA  
FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**CAPACITAT PREDICTIVA DE L'ESTIMACIÓ DE LA FUNCIO RENAL  
SOBRE LA CINÈTICA D'ELIMINACIÓ DE GANCICLOVIR**

MARÍA EUGENIA PALACIO LACAMBRA

2018



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORAT RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL  
DE MEDICAMENTS

**CAPACITAT PREDICTIVA DE L'ESTIMACIÓ DE LA FUNCIO RENAL  
SOBRE LA CINÈTICA D'ELIMINACIÓ DE GANCICLOVIR**

Memòria presentada per María Eugenia Palacio Lacambra per optar al títol de doctor  
per la Universitat de Barcelona

Directors:

Dr. José Bruno Montoro Ronsano

Dr. Josep Maria Suñé Negre

Doctoranda:

María Eugenia Palacio Lacambra

Tutor:

Dr. Josep Maria Suñé Negre

MARÍA EUGENIA PALACIO LACAMBRA

2018



## LLISTAT DE PUBLICACIONS/ APORTACIONS

Aquesta tesi consta de les següents publicacions:

- ❖ 2 comunicacions a congressos:
  - **Palacio-Lacambra, Maria-Eugenia**; Comas-Reixach, Immaculada; Blanco-Grau, Albert; Suñé-Negre, Josep-Maria; Segarra-Medrano, Alfonso; Montero-Ronsano, José-Bruno. *Comparison of the Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI equations for estimating ganciclovir clearance*. 23th Congress of the EAHP. 21<sup>st</sup> – 23<sup>rd</sup> March 2018, Gothenburg (Sweden).
  - **Palacio-Lacambra, Maria-Eugenia**; Suñé-Negre, Josep-Maria; Montero-Ronsano, José-Bruno. *Dosificación de ganciclovir en pacientes con insuficiencia renal según CKD-EPI*. 63 Congreso de la SEFH. 8-10 Novembre 2018, Palma de Mallorca (Espanya).

A l'Annex 9.6 s'adjunten les dues comunicacions en format pòster i els respectius certificats.

- ❖ 1 carta a l'editor:
  - **Palacio-Lacambra ME**; Montero-Ronsano JB. *Uso de la fórmula de Cockcroft-Gault para el ajuste de dosis de los fármacos en insuficiencia renal: ¿hasta cuándo?* Med Clin. 2018 Aug;151(4):167.  
Factor d'impacte: 1.168 (Q3, 94/154)

Aquesta carta s'adjunta a l'Annex 9.7.

- ❖ 1 article
  - **Palacio-Lacambra ME**, Comas-Reixach I, Blanco-Grau A, Suñé-Negre JM, Segarra-Medrano A, Montoro-Ronsano JB. *Comparison of the Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI equations for estimating ganciclovir clearance*. Br J Clin Pharmacol. 2018 Sep;84(9):2120-28. doi: 10.1111/bcp.13647.  
Factor d'impacte: 3.838 (Q1, 47/261)

Aquest article s'adjunta a l'Annex 9.8.

❖ 1 sessió clínica:

- *Ajuste de dosis de fármacos en insuficiencia renal. Problemática actual.* XII Curs Actualització en Farmacoteràpia. Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Nov 2017 (1 h lectiva, 0.2 crèdits).

El certificat com a ponent d'aquesta sessió s'adjunta a l'Annex 9.9.

*Amor Vincit Omnia*





## AGRAÏMENTS

Aquesta tesi no hagués estat possible sense el treball, la col·laboració i el recolzament de moltes persones.

En primer lloc, volia agrair al Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron per haver-me proporcionat la infraestructura necessària i les eines adients per portar a terme aquest projecte. Especialment volia donar les gràcies al Dr Montoro, creador i impulsor convençut de la hipòtesi d'estudi, per la seva ajuda continua, el seu bon fer i per estar sempre disponible a escoltar, a fer créixer i a millorar la idea inicial. Sense tu res d'això hagués sigut una realitat.

En segon lloc, volia agrair al Servei de Bioquímica Clínica la seva col·laboració durant tots aquest anys, i especialment a l'Albert Grau i a l'Imma Reixach per sentir-los tant a prop en tot moment, amb moltes ganes d'ajudar i de que aquest projecte tirés endavant.

També volia donar les gràcies al Dr Suñé per la seva tutela, els seus bons consells de redacció i sobre tot, pel seu bon tracte personal.

A la Jana, companya i millor amiga, pel seu suport emocional durant aquest temps, per escoltar-me quan m'ha fet falta i per alegrar-se de cada assoliment com si fos seu.

A la meva família, per confiar i creure en mi des de sempre, per escoltar-me i animar-me a tirar endavant qualsevol projecte que em proposi. A l'Eli, el meu marit, pel seu amor infinit que fa que tot sigui possible al seu costat. I per últim a la Maria que, dintre de la meva panxeta, m'ha proporcionat el temps i la inspiració necessaris per escriure aquest llibre.

També volia agrair a totes aquelles persones a qui he deixat en un segon pla per haver de treballar la tesi, per la seva comprensió, paciència i suport. Especialment a la Juliette qui, tot i deixar a un costat la meva participació a l'escola fa un temps, em segueix considerant part de l'equip i m'obre les portes i el seu cor cada vegada que em veu.



# ÍNDEX

<b>ABREVIATURES</b>	1
<b>1. <u>INTRODUCCIÓ</u></b>	3
<b>1.1 GANCICLOVIR</b>	5
1.1.1 MECANISME D'ACCIÓ DEL GANCICLOVIR	5
1.1.2 USOS CLÍNICS DEL GANCICLOVIR	6
1.1.2.1 Infecció per CMV	6
1.1.2.2 Dosificació de ganciclovir	8
1.1.2.3 Toxicitat de ganciclovir	9
<b>1.2 MONITORITZACIÓ FARMACOCINÈTICA DEL GANCICLOVIR</b>	9
1.2.1 MONITORITZACIÓ DE NIVELLS PLASMÀTICS: CONCENTRACIÓ MÀXIMA (C <sub>max</sub> ) I CONCENTRACIÓ MÍNIMA (C <sub>min</sub> )	10
1.2.2 MONITORITZACIÓ DE L'ÀREA SOTA LA CORBA DE CONCENTRACIONS PLASMÀTIQUES (AUC)	14
<b>1.3 MALALTIA RENAL</b>	18
1.3.1 AVALUACIÓ DE LA FUNCIO RENAL	20
1.3.1.1 Mesura de la TFG amb marcadors de filtració exògens	21
1.3.1.2 Estimació de la TFG amb marcadors de filtració endògens	21
1.3.1.2.1 Creatinina	21
1.3.1.2.2 Cistatina C	25
1.3.2 FÓRMULES D'ESTIMACIÓ DE LA FUNCIO RENAL	25
1.3.2.1 Fórmula de Cockcroft-Gault	26
1.3.2.2 Fórmula de MDRD	27
1.3.2.3 Fórmula de CKD-EPI	28
1.3.3 AJUST DE DOSI DE FÀRMACS EN IR PROBLEMÀTICA ACTUAL	30
1.3.3.1 Paper de les Agències Reguladores	31
1.3.3.2 Paper de les principals organitzacions internacionals	32
1.3.3.2.1 Chronic kidney disease and drug dosing: information for providers	33
1.3.3.2.2 KDIGO controversies conference drug prescribing in kidney disease: initiative for improved dosing	33
<b>2. <u>HIPÒTESI</u></b>	37

<b>3. <u>OBJECTIUS</u></b>	41
<b>4. <u>MATERIAL I MÈTODES</u></b>	45
<b>4.1 DISSENY DE L'ESTUDI</b>	47
<b>4.2 POBLACIÓ DE L'ESTUDI</b>	47
<b>4.3 ESTIMACIÓ DE LA FUNCIÓ RENAL</b>	49
<b>4.4 DETERMINACIÓ DE LA CREATININA SÈRICA</b>	52
<b>4.5 DETERMINACIÓ DE NIVELLS PLASMÀTICS DE GANCICLOVIR</b>	53
<b>4.6 ANÀLISI FARMACOCINÈTICA</b>	54
<b>4.7 ANÀLISI ESTADÍSTICA</b>	55
<b>4.8 ESTABLIR NOVES RECOMANACIONS DE DOSI DE GANCICLOVIR</b>	56
<b>5. <u>RESULTATS</u></b>	59
<b>5.1 DESCRIPCIÓ DE LA POBLACIÓ</b>	61
5.1.1 Correlació entre les 5 fórmules d'estimació de funció renal a la població general	69
5.1.2 Correlació entre el grup d'aprenentatge i el grup de validació pels diferents paràmetres estudiats	70
<b>5.2 CATEGORITZACIÓ DE LA POBLACIÓ SEGONS LA FUNCIÓ RENAL. DIFERÈNCIES ENTRE ELS ESTIMADORS</b>	76
5.2.1 Estimació de la funció renal i estratificació segons edat, sexe i IMC a la població general	95
5.2.2 Diferències d'estimació de la funció renal entre Cockcroft-Gault i la resta d'estimadors, i estratificació segons edat, sexe i IMC a la població general	109
5.2.3 Estimació de la funció renal i estadiatge segons la classificació KDIGO a la població general	121
<b>5.3 PARÀMETRES FARMACOCINÈTICS DEL GANCICLOVIR</b>	131
5.3.1 Regressió lineal múltiple entre les variables biodemogràfiques i analítiques, i els paràmetres farmacocinètics de ganciclovir a la població general	134

<b>5.4 ASSOCIACIÓ ENTRE ELS ESTIMADORS DE FUNCIÓ RENAL I L'ACLARIMENT DE GANCICLOVIR</b>	150
5.4.1 Regressió lineal simple entre les 5 fórmules d'estimació de funció renal i els paràmetres farmacocinètics de ganciclovir (Cl, T1/2 i AUC) al grup d'aprenentatge	153
5.4.2 Regressió a través de l'origen entre l'equació CKD-EPI i l'aclariment de ganciclovir al grup d'aprenentatge	173
5.4.3 Regressió lineal simple entre les 5 fórmules d'estimació de funció renal i els paràmetres farmacocinètics de ganciclovir (Cl, T1/2 i AUC) al grup de validació	175
<b>5.5 ASSOCIACIÓ ENTRE ELS ESTIMADORS DE FUNCIÓ RENAL I L'ACLARIMENT DE GANCICLOVIR EN PACIENTS AMB IR</b>	195
5.5.1 Regressió lineal simple entre les 5 fórmules d'estimació de funció renal i els paràmetres farmacocinètics de ganciclovir (Cl, T1/2 i AUC) en el subgrup de pacients amb IR al grup d'aprenentatge	196
<b>5.6 ASSOCIACIÓ ENTRE L'ACLARIMENT DE GANCICLOVIR CALCULAT I ESTIMAT PER ALS DIFERENTS ESTIMADORS DE FUNCIÓ RENAL. VALIDACIÓ DEL MODEL</b>	216
5.6.1 Regressió lineal simple entre l'aclariment de ganciclovir estimat i el calculat per les 5 fórmules d'estimació de funció renal al grup de validació	236
5.6.2 Prova de t de Student per a mostres aparellades al grup de validació	241
<b>5.7 DOSIFICACIÓ DE GANCICLOVIR EN IR SEGONS CKD-EPI</b>	242
5.7.1 Impacte teòric de les noves recomanacions de dosificació de ganciclovir respecte a la fitxa tècnica actual	244
5.7.2 Impacte real de les dosis administrades de ganciclovir respecte a la fitxa tècnica i a la nova dosificació	246
<b>6. <u>DISCUSSIÓ</u></b>	249
<b>7. <u>CONCLUSIONS</u></b>	265
<b>8. <u>BIBLIOGRAFIA</u></b>	269

<b>9. <u>ANNEXOS</u></b>	281
<b>9.1 AEMPS: Resolució del procediment de classificació d'estudi clínic o epidemiològic</b>	283
<b>9.2 CEIC: Informe del Comitè Ètic d'Investigació</b>	289
<b>9.3 CDC: Conformitat de la Direcció del Centre</b>	293
<b>9.4 FITXA TÈCNICA DE CYMEVENE®</b>	297
<b>9.5 PROCEDIMENT ESPECÍFIC PER ANALITZAR EL GANCICLOVIR A L'HUVH</b>	319
<b>9.6 COMUNICACIONS A CONGRESSOS</b>	331
9.6.1 EAHP	333
9.6.2 SEFH	339
<b>9.7 CARTA A L'EDITOR</b>	345
<b>9.8 ARTICLE</b>	349
<b>9.9 SESSIÓ CLÍNICA</b>	361

## ÍNDIX DE TAULES

Taula 1.	Dosificació de ganciclovir pel tractament i la profilaxi de la infecció per CMV	8
Taula 2.	Estudis que han determinat les concentracions plasmàtiques de ganciclovir en pacients trasplantats	13
Taula 3.	Valors mitjans d'AUCs predites a partir de l'ajust de dosi segons les dues estratègies per als diferents intervals de valors de ClCr i percentatge de pacients que assoleixen l'AUC objectiu	17
Taula 4.	Categories de TFG en MRC	19
Taula 5.	Factors que afecten a la producció de creatinina muscular	23
Taula 6.	Equacions farmacocinètiques	54
Taula 7.	Característiques generals dels 100 pacients tractats amb ganciclovir endovenós	64
Taula 8.	Correlació entre les diferents fórmules d'estimació de la funció renal per a la població total	65
Taula 9.	Característiques generals dels 74 pacients del grup d'aprenentatge i dels 26 pacients del grup de validació	66
Taula 10.	ANOVA entre les dues subpoblacions de pacients per a les característiques generals	67
Taula 11.	Estimació de la funció renal i estratificació segons edat, sexe i IMC a la població general	80
Taula 12.	Diferències en l'estimació de la funció renal entre Cockcroft-Gault i la resta d'estimadors, i estratificació segons edat, sexe i IMC a la població general	82
Taula 13.	Estimació de la funció renal i estadiatge segons la classificació KDIGO a la població general	92
Taula 14.	Paràmetres farmacocinètics de ganciclovir a la població general	131
Taula 15.	Paràmetres farmacocinètics de ganciclovir al grup d'aprenentatge i de validació	132
Taula 16.	ANOVA entre les dues subpoblacions de pacients per als paràmetres farmacocinètics de ganciclovir	133
Taula 17.	Regressió lineal entre el Cl del ganciclovir i els 5 estimadors de funció renal per al grup d'aprenentatge	150
Taula 18.	Regressió lineal entre el Cl del ganciclovir i els 5 estimadors de funció renal per al grup de validació	151
Taula 19.	Regressió lineal entre el Cl de ganciclovir i Cockcroft-Gault per al subgrup de pacients amb IR	195
Taula 20.	Regressió lineal entre el Cl de ganciclovir estimat pels 5 estimadors de funció renal i el Cl de ganciclovir calculat	216
Taula 21.	Dades d'acord entre el Cl de ganciclovir estimat per Cockcroft-Gault i el calculat	220
Taula 22.	Anàlisi Bland-Altman entre el Cl de ganciclovir estimat per Cockcroft-Gault i el calculat	222



Taula 23.	Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS i el calculat	223
Taula 24.	Anàlisi Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS i el calculat	225
Taula 25.	Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS·BSA i el calculat	226
Taula 26.	Anàlisi Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS·BSA i el calculat	228
Taula 27.	Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI i el calculat	229
Taula 28.	Anàlisi Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI i el calculat	231
Taula 29.	Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI·BSA i el calculat	232
Taula 30.	Anàlisi Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI·BSA i el calculat	234
Taula 31.	Prova de t de Student per al CI de ganciclovir estimat per les diferents fórmules i el CI de ganciclovir calculat	235
Taula 32.	Noves recomanacions de dosificació de ganciclovir segons CKD-EPI	242
Taula 33.	Dosificació del ganciclovir segons la fitxa tècnica actual i les noves recomanacions de dosi segons CKD-EPI	244
Taula 34.	Grau de concordança per a la dosificació de ganciclovir entre la fitxa tècnica i la nova dosificació per CKD-EPI	245
Taula 35.	Impacte a la pràctica clínica de la dosi rebuda versus la dosificació segons fitxa tècnica	247
Taula 36.	Impacte a la pràctica clínica de la dosi rebuda versus la nova dosificació segons CKD-EPI	248
Taula 37.	Estudis que han comparat MDRD i/o CKD-EPI versus Cockcroft-Gault	258

## ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1.	Estructura química del ganciclovir	5
Figura 2.	Mecanisme d'acció del ganciclovir	6
Figura 3.	Anàlisi de regressió logística per determinar la relació entre l'AUC i la probabilitat de desenvolupar una virèmia per CMV al finalitzar la profilaxi (A) i als 4 mesos post-trasplantament (B)	15
Figura 4.	Anàlisi de regressió logística per determinar la relació entre l'AUC i la probabilitat de desenvolupar neutropènia (A) i leucopènia (B) als 4 mesos post-trasplantament	16
Figura 5.	Valors normals de TFG per a homes i dones segons l'edat	20
Figura 6.	Diferències trobades pels diferents laboratoris respecte al mètode de referència (IDMS)	24
Figura 7.	Fórmula de Cockcroft-Gault	26
Figura 8.	Fórmules MDRD-4 i MDRD4-IDMS	27
Figura 9.	Rendiment de l'equació MDRD en estimar la TFG	28
Figura 10.	Fórmula de CKD-EPI	29
Figura 11.	Rendiment de la fórmula CKD-EPI en estimar la TFG	29
Figura 12.	Fórmules MDRD4-IDMS·BSA i CKD-EPI·BSA	50
Figura 13.	Determinació de creatinina a l'HUVH	52
Figura 14.	Selecció de pacients	61
Figura 15.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre els estimadors de funció renal i Cockcroft-Gault per a la població total	84
Figura 16.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per edats	84
Figura 17.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per sexes	85
Figura 18.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per IMC	85
Figura 19.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per edats	86
Figura 20.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per sexes	86
Figura 21.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per IMC	87
Figura 22.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per edats	87
Figura 23.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per sexes	88
Figura 24.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per IMC	88
Figura 25.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per edats	89

Figura 26.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per sexes	89
Figura 27.	Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per IMC	90
Figura 28.	Diagrama de dispersió entre Cockcroft-Gault i MDRD4-IDMS per a la població total amb IR	93
Figura 29.	Diagrama de dispersió entre Cockcroft-Gault i MDRD4-IDMS·BSA per a la població total amb IR	93
Figura 30.	Diagrama de dispersió entre Cockcroft-Gault i CKD-EPI per a la població total amb IR	94
Figura 31.	Diagrama de dispersió entre Cockcroft-Gault i CKD-EPI·BSA per a la població total amb IR	94
Figura 32.	Regressió lineal entre el CI de ganciclovir estimat per Cockcroft-Gault i el CI de ganciclovir calculat	217
Figura 33.	Regressió lineal entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS i el CI de ganciclovir calculat	217
Figura 34.	Regressió lineal entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS·BSA i el CI de ganciclovir calculat	218
Figura 35.	Regressió lineal entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI i el CI de ganciclovir calculat	218
Figura 36.	Regressió lineal entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI·BSA i el CI de ganciclovir calculat	219
Figura 37.	Gràfic Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per Cockcroft-Gault i el calculat	222
Figura 38.	Gràfic Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS i el calculat	225
Figura 39.	Gràfic Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS·BSA i el calculat	228
Figura 40.	Gràfic Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI i el calculat	231
Figura 41.	Gràfic Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI·BSA i el calculat	234

## ABREVIATURES

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ANOVA: anàlisi de variància

AUC: àrea sota la corba de concentració plasmàtica-temps

BSA: body surface area (superfície corporal)

$C_0$ : concentració plasmàtica a temps zero

CCC: coeficient correlació concordança

CDC: Conformitat de la Direcció del Centre

CEIC: Comitè Ètic d'Investigació Clínica

Cl: aclariment

ClCr: aclariment de creatinina

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration

$C_{max}$ : concentració plasmàtica màxima

$C_{min}$ : concentració plasmàtica mínima

CMV: citomegalovirus

CrNS: creatinina sèrica no estandarditzada

CrS: creatinina sèrica estandarditzada

DE: desviació estàndard

DTD: dosi total diària

DTD/kg: dosi total diària per kilogram de pes

DTPA: àcid dietilentriaminopentacètic

EDTA: àcid etilendiamintetraacètic

EMA: European Medicines Agency

EPA: estudi post-autorització

FDA: Food and Drug Administration

HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron

HPLC: high performance liquid chromatography (cromatologia líquida d'alta resolució)

IC95%: interval de confiança del 95%

IDMS: isotope dilution mass spectrometry

IMC: índex de massa corporal

IR: insuficiència renal

Kel: constant d'eliminació

KDIGO: Kidney Disease – Improving Global Outcomes

LLOQ: lower limit of quantification (límit inferior de quantificació)

ME: mean error

MRC: malaltia renal crònica

MSE: mean squared error

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

NKDEP: National Kidney Disease Education Program

OMS: Organització Mundial de la Salut

pmp: per milió de població

PK/PD: farmacocinètica/farmacodinàmia

RIQ: rang interquartílic

R<sup>2</sup>: coeficient de determinació

SIDA: síndrome de la immunodeficiència adquirida

TCA: àcid tricloroacètic

TFG: taxa de filtració glomerular

Tmax: temps en que s'assoleix la concentració màxima

Tmin: temps en que s'assoleix la concentració mínima

T<sub>1/2</sub>: semivida d'eliminació

TOS: trasplantament d'òrgan sòlid

Vd: volum de distribució

VIH: virus de la immunodeficiència humana

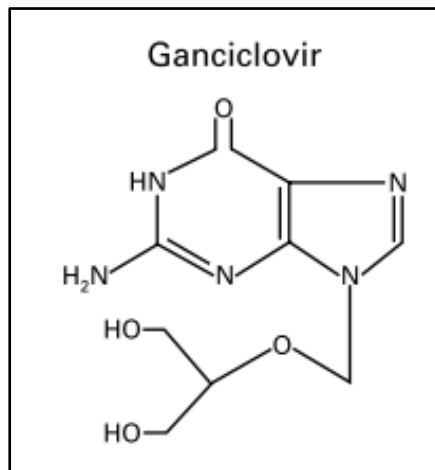
## 1. INTRODUCCIÓ



## 1. INTRODUCCIÓ

### 1.1 GANCICLOVIR

Ganciclovir és un anàleg sintètic de la 2'-desoxiguanosina (*Figura 1*) que inhibeix la replicació de diversos virus humans com són el citomegalovirus humà (CMV), els virus de l'herpes simple 1 i 2, l'herpes virus humà 6, 7 i 8, el virus d'Epstein-Barr, el virus de la varicel·la zòster i el virus de l'hepatitis B<sup>1</sup>. Els estudis clínics s'han limitat a avaluar l'eficàcia en pacients amb infecció per CMV<sup>1-6</sup>.



*Figura 1. Estructura química del ganciclovir*

#### 1.1.1 MECANISME D'ACCIÓ DEL GANCICLOVIR

En les cèl·lules infectades per CMV, la proteinquinasa vírica UL97 fosforila primer el ganciclovir a monofosfat de ganciclovir. Posteriorment és fosforilat per diverses quinases cel·lulars a trifosfat de ganciclovir, el qual es metabolitza lentament dins de la cèl·lula. Com la fosforilació depèn, fonamentalment, de la quinasa vírica, la fosforilació de ganciclovir passa preferentment dins de les cèl·lules infectades per virus<sup>1,7,8</sup>. A la *Figura 2* s'il·lustra el mecanisme d'acció del ganciclovir.

L'activitat virustàtica del ganciclovir es deu a la inhibició de la síntesi de l'ADN víric a través de:



-la inhibició competitiva de la incorporació del trifosfat de desoxiguanosina a l'ADN a través de l'ADN-polimerasa, i

-la incorporació del trifosfat de ganciclovir a l'ADN víric originant la terminació de l'ADN o limitant molt la seva elongació.

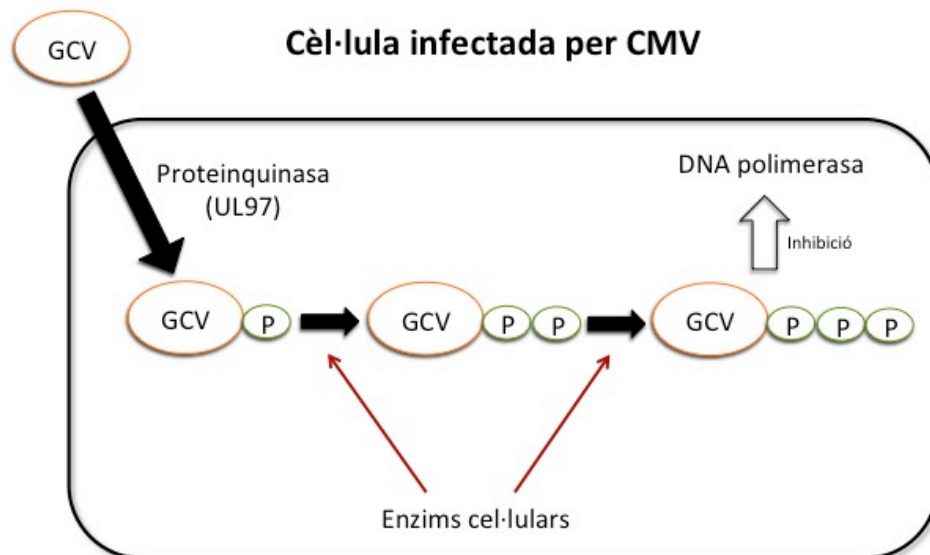


Figura 2. Mecanisme d'acció del ganciclovir<sup>8</sup>

### 1.1.2 USOS CLÍNICS DEL GANCICLOVIR

El ganciclovir està indicat en adults i adolescents a partir de 12 anys d'edat pel tractament d'infeccions per CMV en pacients immunodeficients i per la prevenció d'infeccions per CMV en pacients amb immunosupressió iatrogènica, per exemple després d'un trasplantament d'òrgan o d'un tractament quimioteràpic<sup>9</sup>.

#### 1.1.2.1 Infecció per CMV

El CMV és un virus DNA que pertany a la família Herpesviridae. La infecció per CMV té una altíssima prevalença a nivell mundial, infectant entre un 60 i un 100% dels adults<sup>10,11</sup>. En individus immunocompetents, la infecció sol ser asintomàtica o amb una simptomatologia lleu. Després de la primoinfecció, el virus passa a un estat de latència de per vida, podent ocasionar infeccions recurrents (reactivacions i reinfeccions) en determinades situacions. En immunocompromesos, pacients trasplantats, virus de la immunodeficiència humana (VIH) o infecció congènita es

comporta com un patògen oportunista, causant malaltia i seqüeles greus i, fins i tot, la mort. La infecció per CMV segueix sent una de les majors complicacions en receptors de trasplantament d'òrgan sòlid (TOS) i es presenta entre el 30 i el 80% dels pacients, tot i que la seva incidència i les manifestacions clíniques varien en funció del tipus de trasplantament, dels factors de risc de malaltia i de les estratègies de prevenció<sup>12</sup>. Els principals factors de risc de malaltia per CMV depenen de la serologia del donant i receptor, del grau d'immunosupressió del receptor, de la càrrega viral i del tipus d'òrgan trasplantat. Així doncs, els factors de risc més importants són:

- a) trasplantament de donant seropositiu a receptor seronegatiu (D+/R-),
- b) immunosupressió amb corticosteroides i immunoglobulines antitimocítiques durant el tractament d'inducció o el rebuig, i
- c) trasplantament de budell, pàncrees i pulmó

Les guies de consens sobre el maneig del CMV en pacients TOS consideren el ganciclovir endovenós i el seu profàrmac oral, el valganciclovir, com a teràpia de primera línia<sup>13,14</sup>. L'estudi VICTOR va comparar 3 setmanes de tractament amb valganciclovir oral (900 mg cada 12 hores) versus ganciclovir endovenós (5 mg/kg cada 12 hores) en pacients TOS (74% trasplantats de ronyó) amb una malaltia per CMV lleu-moderada demostrant mateixa eficàcia i seguretat<sup>15</sup>. El ganciclovir s'utilitza en casos de malaltia per CMV greu, en pacients amb una càrrega viral molt alta, quan la biodisponibilitat oral pot estar disminuïda i/o quan l'adherència al tractament pot ser baixa. Durant el tractament amb aquests fàrmacs cal monitoritzar la funció renal i ajustar les dosis utilitzant la fórmula de Cockcroft-Gault. Una dosificació insuficient pot comportar una manca d'eficàcia clínica i el desenvolupament de resistències<sup>16,17</sup>, mentre que dosis supraterapèutiques poden implicar increments de la toxicitat<sup>18</sup>.

La infecció per CMV es pot manegar des de la prevenció o des del tractament. Hi ha dues estratègies terapèutiques per a prevenir la malaltia per CMV en el pacient trasplantat, la profilaxi universal i el tractament preventiu<sup>14</sup>. La profilaxi universal implica l'administració de valganciclovir oral o ganciclovir intravenós entre 3 i 12 mesos a tots els pacients o a aquells considerats de risc, i s'inicia en el post-trasplantament immediat. El tractament preventiu consisteix en la monitorització setmanal de la càrrega viral post-trasplantament i només s'iniciarà valganciclovir oral o ganciclovir intravenós en cas de detecció de replicació viral. El tractament preventiu es mantindrà al menys 2 setmanes i/o al menys fins a una determinació de la càrrega viral

negativa<sup>13</sup>. Les dues estratègies preventives han estat igual d'efectives en prevenir la infecció per CMV, reduint entre un 58-80% la incidència de malaltia per CMV<sup>19-21</sup>.

El tractament de la infecció per CMV està indicat quan hi ha signes i símptomes de síndrome viral o de malaltia invasiva. La síndrome viral consisteix en un quadre febril inespecífic, freqüentment acompanyat de leucopènia. La malaltia invasiva es produeix quan hi ha afectació d'un o més òrgans en forma de pneumònia, hepatitis, enterocolitis, encefalitis, coriorretinitis, etc. El tractament consisteix en administrar valganciclovir oral o ganciclovir endovenós cada 12 hores i es mantindrà durant un mínim de 2 setmanes. La durada òptima del tractament depèn de la resposta clínica i virològica. La quantificació de la càrrega viral s'ha de determinar setmanalment per tal de monitoritzar la resposta al tractament, el desenvolupament de resistències a ganciclovir i la recurrència de la malaltia. Es considera que la càrrega viral és negativa quan s'obtenen dos resultats negatius separats per una setmana<sup>22-24</sup>. Un cop finalitzat el tractament, els pacients amb alt risc de presentar recurrència poden rebre una profilaxi secundària amb valganciclovir oral de 1 a 3 mesos<sup>22,25</sup>.

### 1.1.2.2 Dosificació de ganciclovir

El ganciclovir s'administra mitjançant una perfusió intravenosa de 1 hora a les dosis que s'indiquen a la *Taula 1*, segons si es vol prevenir o tractar una infecció per CMV.

*Taula 1. Dosificació de ganciclovir pel tractament i la profilaxi de la infecció per CMV<sup>9</sup>*

Aclariment de creatinina (ClCr)	Tractament	Profilaxi
>70 ml/min	5.0 mg/kg cada 12 h	5.0 mg/kg/dia
50-69 ml/min	2.5 mg/kg cada 12 h	2.5 mg/kg/dia
25-49 ml/min	2.5 mg/kg/dia	1.25 mg/kg/dia
10-24 ml/min	1.25 mg/kg/dia	0.625 mg/kg/dia
<10 ml/min	1.25 mg/kg 3 cops per setmana després de la hemodiàlisi	0.625 mg/kg 3 cops per setmana després de la hemodiàlisi

### **1.1.2.3 Toxicitat de ganciclovir**

Les reaccions adverses més greus i freqüents en pacients tractats amb ganciclovir són les reaccions hematològiques, principalment leucopènia. La freqüència i gravetat d'aquesta leucopènia varia entre les diferents poblacions de pacients. Els pacients amb una malaltia hematològica i els pacients amb VIH o síndrome de la immunodeficiència adquirida (SIDA), també tenen altres factors que poden contribuir a la mielosupressió<sup>26</sup>. De fet, la infecció per CMV per se suprimeix la producció de la medul·la òssia, i la teràpia antiviral sol donar lloc a la millora dels paràmetres hematològics. En pacients trasplantats s'haurà de tenir en compte altres tractaments mielotòxics que poden estar rebent com són el micofenolat, els inhibidors de mTOR (sirolimus i everolimus) i/o cotrimoxazol, i es valorarà sempre reduir la dosi d'aquests fàrmacs abans de reduir la dosi de ganciclovir degut al risc de resistències que això comporta<sup>14</sup>. No obstant, cal tenir en compte que el ganciclovir s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb citopènies prèvies. Per tant, no s'ha d'iniciar aquest tractament si el recompte absolut de neutròfils és menor de 500 cèl·lules/ml, si el recompte de plaquetes és menor de 25.000 cèl·lules/ml o si el nivell d'hemoglobina és menor de 8 g/dl. En cas de leucopènies greus, amb recompte absolut de neutròfils inferior a 1000 cèl·lules/ml, caldria considerar l'ús de factors estimulants de colònies<sup>9</sup>.

El tractament amb ganciclovir intravenós s'ha associat també amb un augment de la creatinina sèrica si s'administra concomitantment amb altres medicaments nefrotòxics com pot ser la ciclosporina o l'amfotericina B<sup>27</sup>. Es desconeix el mecanisme de nefrotoxicitat associat al ganciclovir i sembla ser que el seu risc és baix. No obstant això, és necessari un seguiment freqüent de la funció renal durant el tractament amb ganciclovir, almenys per assegurar una dosificació adequada del mateix<sup>9</sup>.

## **1.2 MONITORITZACIÓ FARMACOCINÈTICA DE GANCICLOVIR**

El ganciclovir respon a un model de distribució bicompartimental obert amb una farmacocinètica lineal<sup>28,29</sup>. En pacients amb funció renal normal, més del 90% de la dosi de ganciclovir endovenós administrat es recupera inalterat en orina de 24 hores. La principal via d'eliminació del ganciclovir consisteix en l'excreció renal a través de filtració glomerular i secreció tubular activa de ganciclovir inalterat. L'aclariment (Cl) del ganciclovir està correlacionat linealment amb el valor de ClCr. Per tant, en pacients amb insuficiència renal (IR) la cinètica d'eliminació del ganciclovir estarà marcadament

alterada, amb una major semivida d'eliminació ( $T_{1/2}$ ) i un menor CI del ganciclovir respecte als pacients amb funció renal normal.

### 1.2.1 MONITORITZACIÓ DE NIVELLS PLASMÀTICS: CONCENTRACIÓ MÀXIMA (Cmax) I CONCENTRACIÓ MÍNIMA (Cmin)

Malgrat que el perfil farmacocinètic del ganciclovir és ben conegut, no s'han trobat quines són les concentracions plasmàtiques (Cmin i Cmax) que s'associen amb la millor resposta clínica al tractament<sup>30</sup>. La relació entre les concentracions plasmàtiques de ganciclovir i la resposta farmacològica s'ha estudiat principalment en pacients sotmesos a TOS. Els principals estudis es resumeixen a la *Taula 2*.

L'estudi original que va citar l'interval terapèutic del ganciclovir per primera vegada es va portar a terme per *Fletcher i cols*<sup>31</sup> a l'any 1986. Aquests investigadors van examinar la farmacocinètica del ganciclovir en 6 pacients (1 pacient amb VIH i 5 pacients trasplantats de moll d'ós) amb pneumonitis i retinitis per CMV documentada. Amb una dosi de 2.5 mg/kg cada 8 o 12 hores, les Cmax van variar de 4.75 mcg/ml a 6.20 mcg/ml, i les Cmin de 0.25 a 0.63 mcg/ml.

*Erice i cols*<sup>32</sup> van estudiar 31 pacients immunocompromesos amb una malaltia per CMV greu. Es van obtenir nivells plasmàtics de ganciclovir en 22 pacients, amb una Cmax entre 1.60 i 7.60 mcg/ml (mitjana 4.0 mcg/ml) i una Cmin entre 0.06 i 1.60 mcg/ml (mitjana 0.60 mcg/ml). No es va trobar una relació clara entre la resposta a la teràpia i les concentracions de ganciclovir. La mitjana de Cmax i Cmin dels pacients que van millorar clínicament va estar de 3.80 i 0.70 mcg/ml, respectivament; en els pacients que la malaltia no va progressar, els valors van ser de 5.38 i 0.73 mcg/ml; i en els pacients que no van respondre al tractament, van ser de 4.51 i 0.43 mcg/ml. Va aparèixer neutropènia entre el dia 5 i el 34 d'iniciar la teràpia en 11 de 31 pacients. Dos pacients van morir a conseqüència de la neutropènia, 7 pacients es van recuperar i 2 pacients es van perdre durant el seguiment. Tampoc es va trobar una correlació entre les concentracions de ganciclovir i l'aparició de neutropènia.

*Campos i cols*<sup>33</sup> van publicar les concentracions plasmàtiques de 26 pacients trasplantats. Les Cmax van variar des de 2.90 a 22.10 mcg/ml (mitjana 9.30 mcg/ml) i les Cmin de 0.20 a 7.30 mcg/ml (mitjana 1.70 mcg/ml). Les Cmax van mostrar una associació amb la dosi rebuda ( $r=0.692$ ), però les Cmin no es van correlacionar amb la

dosi ni el CI. Els autors també van avaluar el descens del percentatge de granulòcits i no van trobar una correlació amb la Cmax i/o la Cmin.

*Fishman i cols*<sup>34</sup> van dur a terme un estudi per avaluar la relació entre els paràmetres farmacocinètics i l'eficàcia clínica del ganciclovir. Van incloure 69 pacients trasplantats de cor, pulmó, fetge i ronyó. Els 25 pacients en tractament amb infecció activa per CMV van resoldre la seva virèmia i els símptomes durant el tractament. Van tenir una mitjana de Cmax de 9.00 mcg/ml i de Cmin de 2.65 mcg/ml. La durada mitjana del tractament va ser de 33 dies. La Cmax i Cmin mitjanes dels 44 pacients que van rebre profilaxi antiviral van ser de 7.98 i 3.03 mcg/ml, respectivament. La durada mitjana de la profilaxi va ser de 20 dies. Les Cmax i Cmin assolides en aquest estudi van ser significativament més altes que les prèviament reportades per *Fletcher i cols*. Aquesta discrepància no és sorprenent tenint en compte que *Fletcher i cols* van estudiar dosis més baixes (2.5 mg/kg cada 8 o 12 h) en una població de pacients diferents.

En els pacients que van desenvolupar una infecció per CMV activa després de la profilaxi amb ganciclovir endovenós o recaiguda després del tractament, no es van trobar diferències estadísticament significatives pel que fa a la Cmax, Cmin o nivells mitjans de ganciclovir assolits, o pel que fa a la dosi total administrada o la durada de la teràpia. Vuit pacients que van rebre profilaxi van desenvolupar una infecció per CMV. Només 2 pacients del grup de profilaxi van tenir una Cmin per sota de l'interval objectiu (<0.31 mcg/ml); aquests 2 pacients eren pacients trasplantats de fetge que posteriorment van desenvolupar malaltia per CMV. Malgrat tot, aquesta mostra va ser molt petita per assolir significació estadística. La toxicitat tan al grup de tractament com al grup de profilaxi va ser poc freqüent. Vuit pacients van desenvolupar persistentment una baixada del recompte de glòbuls blancs mentre rebien tractament amb ganciclovir endovenós. L'aparició de neutropènia no es va correlacionar amb la quantitat total de fàrmac rebut o els nivells sèrics assolits en aquella població.

*Tornatore i cols*<sup>35</sup> van investigar la farmacocinètica del ganciclovir endovenós i oral en un estudi on van incloure 4 pacients trasplantats renals. Tots els pacients van rebre tractament durant 21 dies amb ganciclovir endovenós a una dosi ajustada a la seva funció renal, seguit de 6 setmanes de tractament amb ganciclovir oral. Per al ganciclovir endovenós, la mitjana [±desviació estàndard (DE)] de Cmax va ser 8.89 (±1.92) mcg/ml i de Cmin 0.57 (±0.45) mcg/ml. Per al ganciclovir oral, la mitjana de Cmax va ser 2.12 (±0.58) mcg/ml i de Cmin 1.15 (±0.34) mcg/ml. Els 4 pacients van respondre al tractament en termes d'antigenèmia. Malgrat això, un pacient va

experimentar un increment de l'antigenèmia al final del tractament amb ganciclovir oral, tot i tenir unes C<sub>max</sub> i C<sub>min</sub> comparables a la resta de pacients.

*Scott i cols*<sup>30</sup> van fer una revisió exhaustiva de tots aquests estudis publicats sobre la farmacocinètica del ganciclovir i van concloure que no hi ha una relació directa entre les concentracions plasmàtiques del fàrmac i la seva eficàcia i seguretat clíniques.

*Gimenez i cols*<sup>36</sup> van monitoritzar els nivells plasmàtics de ganciclovir en 10 pacients que havien estat sotmesos a un trasplantament al·logènic de moll d'ós, amb unes C<sub>min</sub> que van variar de 0.25 a 5.80 mcg/ml. No van trobar cap relació entre les concentracions valls i la resposta al tractament mesurat en termes d'aclariment de la virèmia per CMV.

Taula 2. Estudis que han determinat les concentracions plasmàtiques de ganciclovir en pacients trasplantats

Referència	Pacients	Dosi de ganciclovir	Cmax	Cmin
Fletcher C. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 1986 (31)	6 pacients (1 VIH, 5 trasplantats moll d'ós)	2.5 mg/kg/8-12h	4.75 a 6.20 mcg/ml	0.25 a 0.63 mcg/ml
Erice A. JAMA 1987 (32)	31 pacients (6 trasplantats)	2.5 mg/Kg/8h (interval de dosi modificat segons funció renal)	1.60 a 7.60 mcg/ml; mitjana 4.00 mcg/ml	0.06 a 1.60 mcg/ml; mitjana 0.60 mcg/ml
Campos F. <i>Ther Drug Monit</i> 1993 (33)	26 pacients trasplantats	Mitjana 8.8 ( $\pm$ 3.25) mg/kg/dia	2.90 a 22.10 mcg/ml; mitjana 9.30 mcg/ml	0.20 a 7.30 mcg/ml; mitjana 1.70 mcg/ml
Fishman JA. <i>Transplantation</i> 2000 (34)	69 pacients trasplantats (25 en tractament i 44 en profilaxi)	Tractament: dosi segons nivells de creatinina sèrica  <2.0 mg/dl: 5 mg/kg/12h  2-3 mg/dl: 5 mg/kg/24h  3-5 mg/dl: 2.5 mg/kg/24h  >5 mg/dl: 2.5 mg/kg/48h  Profilaxi: 50% del règim de tractament	Tractament: mitjana ( $\pm$ DE): 9.00 ( $\pm$ 3.28) mcg/ml  Profilaxi: 3.20 a 17.90 mcg/ml; mitjana: 7.98 mcg/ml	Tractament: 1.40 a 11.20 mcg/ml; mitjana 2.65 mcg/ml  Profilaxi: 0.20 a 10.20 mcg/ml; mitjana: 3.03 mcg/ml
Tornatore KM <i>Clin Transplant</i> 2001 (35)	4 pacients trasplantats renals	Dosificació ganciclovir IV (segons el CICr)  >80 ml/min: 5 mg/kg/12h  50-80 ml/min: 5 mg/kg/24h  25-50 ml/min: 2.5 mg/kg/24h  <25 ml/min: 1.25 mg/kg/24h  Dosificació ganciclovir oral: 1000 mg/8h (o c/12h si IR)	Ganciclovir IV: mitjana ( $\pm$ DE): 8.89 ( $\pm$ 1.92) mcg/ml  Ganciclovir OR: mitjana ( $\pm$ DE): 2.12 ( $\pm$ 0.58) mcg/ml	Ganciclovir IV: mitjana ( $\pm$ DE): 0.57 ( $\pm$ 0.45) mcg/ml  Ganciclovir OR: mitjana ( $\pm$ DE): 1.15 ( $\pm$ 0.34) mcg/ml
Giménez E <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2014 (36)	10 pacients trasplantats moll d'ós	Profilaxi: 5 mg/kg/12h	No determinat	0.25 a 5.80 mcg/ml

IV: intravenós; OR: oral



### 1.2.2 MONITORITZACIÓ DE L'ÀREA SOTA LA CORBA DE CONCENTRACIONS PLASMÀTIQUES (AUC)

*Wiltshire i cols*<sup>37</sup> van estudiar per primera vegada l'exposició al fàrmac i la seva relació pel que fa a termes d'eficàcia i seguretat. Es tracta d'un estudi doble-cec, aleatoritzat 2:1 a rebre valganciclovir oral (900 mg/24h) versus ganciclovir oral (1000 mg/8h) durant 100 dies com a profilaxi en pacients TOS. Es van incloure 364 pacients (239 al grup valganciclovir i 125 al grup ganciclovir).

De l'anàlisi de regressió logístic, mitjançant una simulació Monte Carlo, van deduir que als 100 dies de tractament amb ganciclovir profilàctic, una AUC de 50 mcg·h/ml predeia una incidència de virèmia per CMV mitjana de 1.3% mentre que una AUC de 25 mcg·h/ml es va associar amb un risc 8 vegades major. Als 4 mesos post-trasplantament, les AUCs associades amb un 20% i un 10% de probabilitats de desenvolupar virèmia per CMV van ser 33 mcg·h/ml i 50 mcg·h/ml, respectivament. El grau d'exposició al fàrmac no va tenir cap impacte en la incidència de virèmia per CMV als 6 mesos. A la *Figura 3* es representa l'anàlisi Monte Carlo per avaluar la relació existent entre l'exposició sistèmica del ganciclovir i la probabilitat de que un pacient desenvolupi una virèmia per CMV al finalitzar la profilaxi (dia 100) (*A*) i als 4 mesos post-trasplantament (3 setmanes després de finalitzar la profilaxi) (*B*) després de l'administració oral de 900 mg de valganciclovir una vegada al dia i 1000 mg de ganciclovir oral tres vegades al dia.

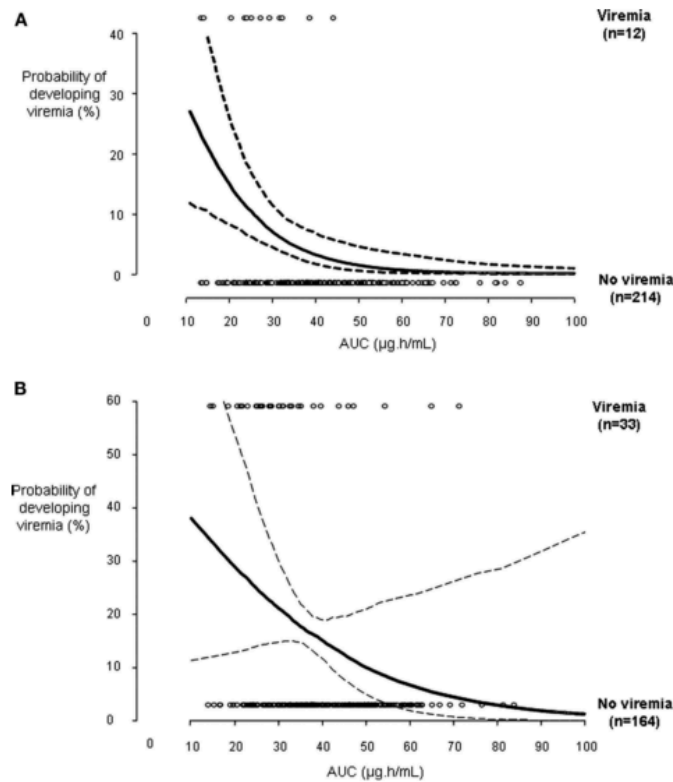


Figura 3. Anàlisi de regressió logística per determinar la relació entre l'AUC i la probabilitat de desenvolupar una virèmia per CMV al finalitzar la profilaxi (A) i als 4 mesos post-trasplantament (B)<sup>37</sup>

No es va trobar cap relació entre la incidència d'aparició de malaltia per CMV als 180 dies ni als 12 mesos post-trasplantament amb el grau d'exposició al fàrmac assolit durant la profilaxi.

Als 4 mesos post-trasplantament, es va predir una incidència de neutropènia del 15 al 20% amb unes AUCs de 39 i 61 mcg·h/ml, respectivament. Pel que fa a la incidència de leucopènia d'un 40 a un 50% es va associar amb unes AUCs de 34 i 62 mcg·h/ml, respectivament. A la *Figura 4* es representa l'anàlisi Monte Carlo per a avaluar la relació entre l'exposició sistèmica del ganciclovir i la probabilitat de desenvolupar neutropènia (A) i leucopènia (B) als 4 mesos post-trasplantament (3 setmanes després de finalitzar la profilaxi) després de l'administració oral de 900 mg de valganciclovir una vegada al dia i 1000 mg de ganciclovir oral tres vegades al dia.

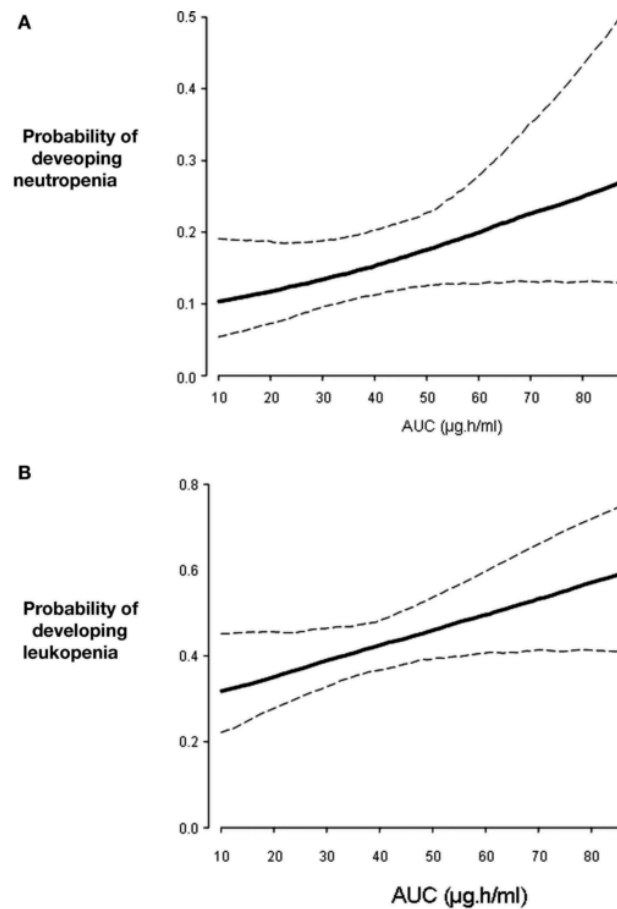


Figura 4. Anàlisi de regressió logística per determinar la relació entre l'AUC i la probabilitat de desenvolupar neutropènia (A) i leucopènia (B) als 4 mesos post-trasplantament<sup>37</sup>.

Caldes i cols<sup>38</sup> van establir un model farmacocinètic poblacional de ganciclovir per tal d'optimitzar la seva dosificació. Van fixar l'AUC objectiu en 45  $\text{mcg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , tal i com havien determinat Wiltshire i cols<sup>37</sup>. Van incloure 21 pacients trasplantats infectats per CMV tractats amb 5  $\text{mg}/\text{kg}$  cada 12 hores de ganciclovir endovenós durant 5 dies seguit de 900  $\text{mg}$  cada 12 hores de valganciclovir oral durant 16 dies, sumant un total de 382 determinacions de concentracions plasmàtiques de ganciclovir. Van comparar les AUCs assolides mitjançant les recomanacions de dosi segons fitxa tècnica amb l'AUC objectiu establert al seu model, trobant-se que els pacients amb un  $\text{ClCr} > 80$   $\text{ml}/\text{min}$  tendien a estar infraexposats (valors d'AUC mitjanes de 28.14 i 26.55  $\text{mcg}\cdot\text{h}/\text{ml}$  per un  $\text{ClCr}$  de 90 i 100  $\text{ml}/\text{min}$ , respectivament) i sobreexposats per a valors de  $\text{ClCr} < 30$   $\text{ml}/\text{min}$  (valors d'AUC mitjanes de 62.12 i 128.74  $\text{mcg}\cdot\text{h}/\text{ml}$  per a pacients amb

CICr de 20 ml/min i 10 ml/min, respectivament). Els pacients amb un CICr de 50 ml/min van estar infradosificats, amb un valor mitjà d'AUC de 25.36 mcg·h/ml, i havent només un 3.5% dels pacients que van assolir una exposició més gran de 45 mcg·h/ml.

A la *Taula 3* es resumeix l'AUC predita tenint en compte les recomanacions de dosi de ganciclovir segons fitxa tècnica i segons el seu model establert per als diferents valors de CICr (de 10 a 100 ml/min). Es mostra també el percentatge de pacients que assoleixen l'AUC objectiu per a cada una de les estratègies.

*Taula 3. Valors mitjans d'AUCs predites a partir de l'ajust de dosi segons les dues estratègies per als diferents intervals de valors de CICr i percentatge de pacients que assoleixen l'AUC objectiu<sup>38</sup>*

CL <sub>CR</sub> (ml/min)	Value predicted using:							
	Initial dosing according to manufacturer's instructions				Dose adjustment according to <sup>b</sup> :			
	IV		Oral		AUC <sub>target</sub> · CL <sub>pop</sub>		AUC <sub>target</sub> · (CL <sub>pop</sub> /F <sub>pop</sub> )	
	AUC (95% CI)	% of patients achieving target	AUC (95% CI)	% of patients achieving target	AUC (95% CI)	% of patients achieving target	AUC (95% CI)	% of patients achieving target
10	128.74 (67.88–247.90)	100.0	190.35 (71.31–393.63)	98.8	44.70 (23.72–86.93)	49.5	41.15 (14.31–85.07)	41.3
20	62.12 (34.85–123.22)	83.6	93.46 (30.94–196.96)	92.4	44.46 (23.93–84.19)	48.9	40.46 (15.53–90.96)	40.0
30	41.30 (22.67–79.41)	38.9	61.81 (19.87–134.64)	75.4	45.17 (24.70–83.72)	50.7	42.25 (14.62–85.51)	45.0
40	30.88 (17.03–60.83)	13.8	46.46 (14.27–99.48)	52.0	44.35 (24.06–84.90)	48.3	40.19 (13.55–87.60)	40.3
50	25.36 (13.49–47.05)	3.5	38.23 (12.63–78.10)	33.2	44.78 (23.92–86.83)	49.1	40.22 (13.83–82.89)	40.0
60	41.29 (22.13–81.13)	41.0	62.15 (20.39–133.25)	77.2	45.43 (24.41–87.61)	51.6	41.92 (14.37–91.07)	43.0
70	35.67 (18.19–71.31)	22.3	54.41 (16.90–117.60)	65.5	45.35 (23.18–85.84)	50.7	42.52 (13.85–91.53)	44.4
80	32.70 (17.22–61.83)	14.4	48.36 (15.19–105.25)	56.7	45.79 (25.42–82.89)	51.8	42.20 (13.45–83.20)	44.4
90	28.14 (15.47–53.09)	7.3	42.92 (13.50–89.43)	45.0	44.62 (24.15–85.52)	49.1	40.92 (13.77–86.92)	42.1
100	26.55 (13.81–51.58)	3.9	38.13 (9.43–79.44)	35.1	44.62 (24.46–85.50)	49.1	41.79 (14.33–86.84)	43.7

<sup>a</sup> Mean predicted AUC values, expressed as  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ , are from different simulated dosing strategies in patients showing estimated CL<sub>CR</sub> values from 10 to 100 ml/min and body weight of 66.2 kg (mean population value). See Table 1 for dosing adjustments.

<sup>b</sup> CL<sub>pop</sub> and F<sub>pop</sub> values were estimated from the final model.

De l'anàlisi de covariables es va trobar el CICr com la covariable més influent, podent explicar el 52.03% de la variabilitat interpacient respecte al CI de ganciclovir.

A partir de l'AUC determinada per *Wiltshire i cols*<sup>37</sup> i el model farmacocinètic poblacional desenvolupat per *Caldés i cols*<sup>38</sup>, *Padulles i cols*<sup>39</sup> van portar a terme un estudi per a calcular el nombre de pacients que assolien l'AUC objectiu (40-50 mcg·h/ml). També van determinar el temps fins a l'aclariment viral, recurrència d'infecció per CMV (fins als 6 mesos de seguiment) i incidència de malaltia tardana per CMV. Es van incloure 53 pacients TOS que havien de rebre profilaxi o tractament per CMV. Els pacients van ser aleatoritzats 1:1 a rebre ganciclovir endovenós o valganciclovir oral a les dosis que recomana la fitxa tècnica (grup A) o a les dosis establertes segons el model farmacocinètic poblacional prèviament desenvolupat (grup B). A l'anàlisi per intenció de tractar es van incloure 155 AUCs d'un total de 53

pacients (73 en el grup A i 82 en el grup B). El valor mitjà d'AUC va ser 38.2 mcg·h/ml en el grup A i 42.7 mcg·h/ml en el grup B. El temps requerit per assolir l'AUC objectiu va ser de 56.7 dies en el grup A i de 16.8 dies en el grup B, amb una diferència estadísticament significativa ( $p < 0.001$ ).

Considerant totes les determinacions d'AUC, el 65.9% del grup B i el 19.2% del grup A estaven dintre de l'interval objectiu, sent aquesta diferència estadísticament significativa ( $p < 0.001$ ). Quan aquestes determinacions es van estratificar segons el ClCr va resultar ser estadísticament significatiu per a valors de ClCr  $< 30$  ml/min o ClCr  $> 60$  ml/min. No es van trobar diferències per a ClCr entre 30 i 50 ml/min.

Encara que el temps d'aclariment viral va ser menor al grup B (grup A 17.6 dies i grup B 12.5 dies), no va resultar ser estadísticament significatiu.

No es van registrar casos de virèmia per CMV durant la profilaxi en ambdós grups. La incidència d'infecció d'inici retardat durant els tres mesos posteriors a la discontinuació de la profilaxi va ser inferior en el grup B que el grup A (1/13 versus 4/11) encara que no va ser estadísticament significatiu.

En un 32.7% dels pacients es van reportar efectes adversos hematològics. L'aparició de neutropènia en 4 pacients es va associar amb valors d'AUC més alts i el tractament concomitant amb cotrimoxazol. No va haver diferència entre els grups (2 pacients a cada un). L'aparició d'anèmia es va associar amb la sobreexposició a ganciclovir. En aquells pacients amb una AUC  $> 50$  mcg·h/ml, la incidència d'anèmia va ser d'un 51.9% (14/27 determinacions) versus 26.6% (31/128 determinacions) en aquells pacients en els que els valors estaven per sobre o per sota de l'AUC objectiu ( $p = 0.010$ ).

Encara que les investigacions més recents apunten cap un model farmacocinètic/farmacodinàmic (PK/PD) poblacional, no hi ha dades suficients per establir el grau d'exposició al fàrmac com la variable principal de resposta al tractament amb ganciclovir endovenós.

### **1.3 MALALTIA RENAL**

La malaltia renal crònica (MRC) és un problema de salut pública que afecta a 50 milions de persones a nivell mundial<sup>40</sup>. Actualment, s'estima que més de 4 milions d'adults pateixen MRC a l'Estat Espanyol, el que representa gairebé un 10% de la

població adulta<sup>41</sup>. La prevalença de la MRC al nostre país ha crescut un 20% en els darrers deu anys, passant de 1.001 pacients per milió de població (pmp) al 2006, a 1.211 pacients pmp al 2015, un increment de 200 pacients pmp segons la *Sociedad Española de Nefrología*<sup>42</sup>.

La MRC s'ha associat amb complicacions metabòliques, endocrines i cardiovasculars, i augmenta el risc de mortalitat. A més a més, la MRC té un impacte considerable en la resposta als medicaments. L'ajust de dosi en la MRC és fonamental per a garantir l'eficàcia i/o seguretat, especialment dels fàrmacs d'estret interval terapèutic i d'aquells que s'eliminen principalment per via renal. La manera que es té d'avaluar la funció renal dels pacients és mitjançant la taxa de filtració glomerular (TFG). Un cop es coneix la TFG es pot ajustar la dosi dels medicaments segons recomana la seva fitxa tècnica.

Les guies internacionals actuals del consorci KDIGO<sup>43</sup> (de les sigles en anglès *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), referents a nivell mundial per l'avaluació i maneig de la MRC, categoritzen en cinc estadis la TFG (*Taula 4*). La MRC es defineix com la presència durant al menys tres mesos de, com a mínim, una de les següents situacions:

- TFG inferior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Lesió renal, definida per la presència d'anormalitats estructurals o funcionals del ronyó, que puguin provocar potencialment un descens del filtrat glomerular.

*Taula 4. Categories de TFG en MRC<sup>43</sup>*

<b>Categoria</b>	<b>TFG (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Descripció</b>
<b>G1</b>	≥90	TFG normal o elevada
<b>G2</b>	60-89	TFG lleugerament disminuïda*
<b>G3A</b>	45-59	TFG lleugera a moderadament disminuïda
<b>G3B</b>	30-44	TFG moderada a greument disminuïda
<b>G4</b>	15-29	TFG greument disminuïda
<b>G5</b>	<15	IR terminal

\*Relatiu a adults joves

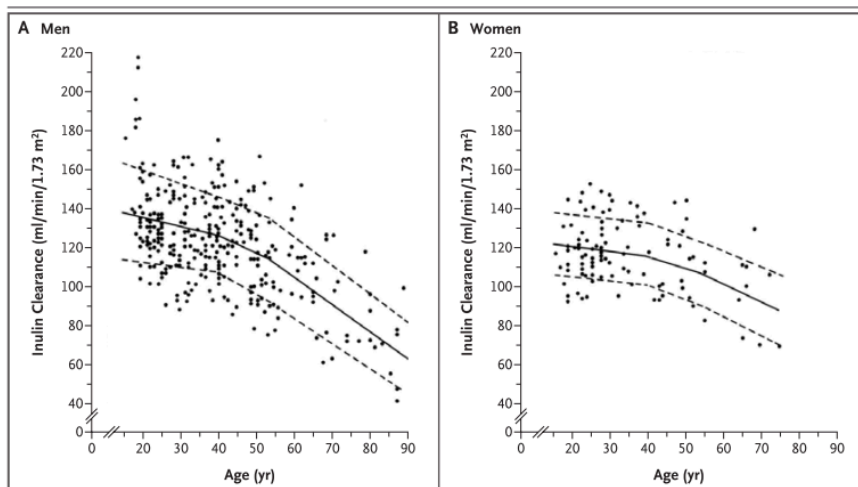
### 1.3.1 AVALUACIÓ DE LA FUNCIÓ RENAL

La TFG depèn del número de nefrones amb capacitat de filtració. Com no es pot mesurar directament, es determina mitjançant l'aclariment renal d'una substància, conegut com a marcador, i correspon amb el volum de plasma necessari per a proporcionar la quantitat de la substància excretada a l'orina per unitat de temps. Matemàticament es pot expressar així:

$$C_x = U_x/P_x \cdot V$$

On  $C_x$  és l'aclariment renal d'una determinada substància,  $U_x$  i  $P_x$  són la concentració d'aquesta substància en orina i plasma, respectivament, i  $V$  és la taxa de flux d'orina (volum/min).

Els valors normals de TFG, els quals depenen de l'edat, sexe i mida corporal, són aproximadament de 130 ml per minut per a un home jove de 1.73 m<sup>2</sup>, i de 120 ml per minut per a una dona jove de 1.73 m<sup>2</sup> (44). Els valors mitjans disminueixen amb l'edat com es pot apreciar a la *Figura 5*.



*Figura 5. Valors normals de TFG per a homes i dones segons l'edat*<sup>44</sup>

A la *Figura 5* es mostren els valors normals d'aclariment d'inulina en homes (A) i en dones (B) per a diferents edats, amb la TFG mesurada com a aclariment urinari d'inulina. El valor de TFG de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> és el líndar per a la definició de MRC. La línia contínua representa el valor mitjà de TFG per dècada d'edat, i la línia discontinua representa 1 DE d'aquest valor mitjà<sup>44</sup>.

### **1.3.1.1 Mesura de la TFG amb marcadors de filtració exògens**

La inulina s'ha considerat el marcador exogen estàndard de referència per a determinar la TFG. La inulina és una substància fisiològicament inerta que es filtra de manera lliure pels glomèruls i no es reabsorbeix ni es secreta ni es metabolitza pel ronyó. Per tant, la quantitat d'inulina filtrada pels glomèruls és igual a la quantitat excretada en l'orina, i es pot calcular. No obstant això, mesurar l'aclariment d'inulina és un procés complex, costós i difícil de dur a terme a la pràctica clínica doncs requereix fer un sondatge vesical previ, una infusió intravenosa contínua i extreure múltiples mostres de sang.

Altres marcadors exògens són el iohexol, el iotalamat, l'àcid etilendiamintetraacètic (EDTA) i l'àcid dietilentriaminopentacètic (DTPA), sovint quelats amb radioisòtops per a facilitar la seva detecció. Igual que la inulina, són marcadors poc útils a la pràctica clínica<sup>45</sup>.

### **1.3.1.2 Estimació de la TFG amb marcadors de filtració endògens**

El mètode més utilitzat a la pràctica clínica és fer servir un marcador endogen, com és la creatinina. Ara bé, en els darrers anys, la cistatina ha sorgit com un marcador de filtració emergent.

L'aclariment urinari de creatinina pot ser calculat a partir de la recollida programada d'orina i mostres de sang durant un temps establert (per exemple, 24 hores) sense la necessitat d'haver d'administrar un marcador exogen. Malgrat això, la recollida programada d'orina és laboriosa i susceptible d'error, per la qual cosa no és el mètode més recomanat a la pràctica clínica per determinar la funció renal dels pacients. En estat d'equilibri, els nivells plasmàtics d'un marcador endogen es relacionen amb la TFG i no fa falta recollir mostres d'orina. Cal tenir en compte que els marcadors endògens poden patir altres processos diferents a la filtració glomerular que s'hauran de considerar, com són la secreció o reabsorció tubulars, la síntesi i l'eliminació extrarrenal.

#### **1.3.1.2.1 Creatinina**

La determinació de creatinina en sèrum o plasma ha estat clàssicament utilitzada per avaluar la funció renal, encara que la seva utilitat com a marcador de la TFG presenta



limitacions derivades bàsicament de les seves característiques biològiques i dels mètodes de mesura per a la seva determinació a nivell de laboratori.

#### Limitacions biològiques de la creatinina

La creatinina és un producte del metabolisme muscular de la creatina la qual es filtra lliurement pels glomèruls. Molts estudis han demostrat que el CICr està relacionat amb la TFG i, en conseqüència, amb els nivells plasmàtics de creatinina. Però cal tenir en compte que a més de ser filtrada pels glomèruls, la creatinina és secretada per les cèl·lules tubulars proximals fent que el CICr excedeixi la TFG. La secreció tubular varia entre les persones i dintre d'una mateixa persona, especialment en aquelles amb una disminució lleu-moderada de la TFG. A més a més certs fàrmacs com són el trimetoprim, la cimetidina, el cisplatí, les cefalosporines, els aminoglicòsids i la flucitosina inhibeixen la secreció de creatinina, reduint el CICr i elevant els nivells plasmàtics de creatinina sense que la TFG es vegi afectada. La producció de creatinina depèn principalment de la massa muscular i la dieta (*Taula 5*). El fet de que depengui de la massa muscular permet explicar les variacions en nivells plasmàtics de creatinina observats entre sexes i per a les diferents edats, regions i ètnies. El tipus de dieta, més o menys rica en proteïnes, condicionarà igualment la seva producció. A més de la filtració i secreció renals, la creatinina pot patir eliminació extrarrenal, sobre tot amb nivells baixos de TFG, degut principalment a la seva degradació per part de les bacteries intestinals i certs antibiòtics<sup>44</sup>.

Taula 5. Factors que afecten a la producció de creatinina muscular<sup>44</sup>

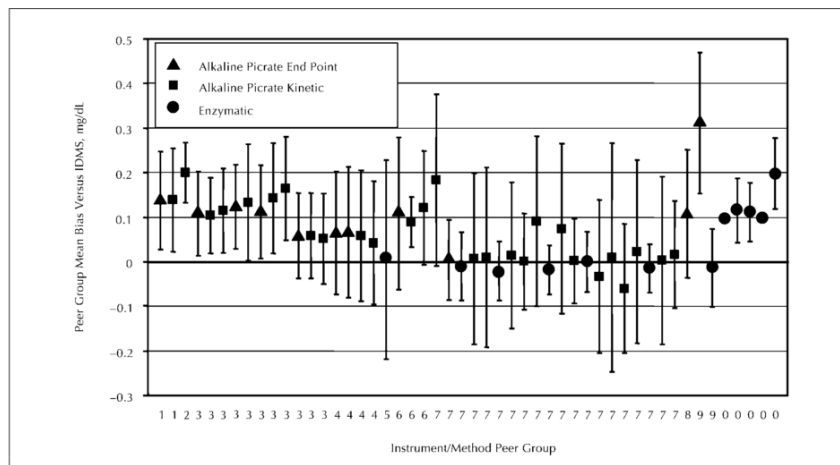
<b>Factor</b>	<b>Efecte en la creatinina sèrica</b>
<b>Edat</b>	Disminuïda
<b>Sexe femení</b>	Disminuïda
<b>Raça o grup ètnic*</b>	
<b>Negre</b>	Augmentada
<b>Hispànic</b>	Disminuïda
<b>Asiàtic</b>	Disminuïda
<b>Massa corporal</b>	
<b>Musculat</b>	Augmentada
<b>Amputació</b>	Disminuïda
<b>Obesitat</b>	Sense canvis
<b>Malaltia crònica</b>	
<b>Malnutrició, inflamació, síndrome de descondicionament físic (càncer, malaltia cardiovascular greu, pacients hospitalitzats)</b>	Disminuïda
<b>Malalties neuromusculars</b>	Disminuïda
<b>Dieta</b>	
<b>Dieta vegetariana</b>	Disminuïda
<b>Ingesta de carn cuïta</b>	Augmentada

\*La raça blanca serveix com a grup de referència

### Limitacions analítiques de la creatinina

Durant molts anys es va reportar una gran variabilitat a l'hora de quantificar la creatinina entre els diferents laboratoris analítics. Per una banda, per haver-hi diferents mètodes de determinació (colorimètrics versus enzimàtics), i per una altra, per existir una gran varietat d'instruments de mesura comercialitzats. A tot això cal afegir que els mètodes utilitzats no estan exempts d'interferències, la qual cosa pot sumar un biaix positiu (com fan la glucosa, l'àcid ascòrbic, les cefalosporines, etc.) o negatiu (com la bilirubina, l'hemoglobina, etc.) a la seva precisió<sup>44,45</sup>.

L'any 2003 el *College of American Pathologists* va realitzar un estudi en el qual una al·lquota d'un espècimen commutable, amb un valor assignat de 0.902 mg/dL pel mètode de referència Espectroscòpia de Masses per Dilució Isotòpica (IDMS, de les sigles en anglès *Isotope Dilution Mass Spectrometry*), va ser enviada a 5.624 laboratoris per a la seva valoració. Aquests laboratoris tenien diferents mètodes de determinació i fins a 50 instruments de mesura diferents. Es va trobar que en el 60% de les determinacions de creatinina hi havia diferències estadísticament significatives respecte al valor veritable, reportant una variabilitat de 0.12 mg/dl, amb un interval que anava des de -0.06 mg/dl fins a +0.31 mg/dl tal i com es pot observar a la *Figura 6*<sup>46</sup>. Aquestes diferències, superiors en els valors de concentració més baixos, eren la conseqüència de la manca d'especificitat de la reacció, de l'absència d'estandardització i de l'elevada imprecisió i error sistemàtic de la majoria de procediments de mesura de rutina.



*Figura 6. Diferències trobades pels diferents laboratoris respecte al mètode de referència (IDMS)*<sup>46</sup>

L'any 2006 el Laboratory Working Group del National Kidney Disease Education Program (LWG-NKDEP) en col·laboració amb la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) i l'European Communities Confederation of Clinical Chemistry (EC4), van posar en marxa el programa d'estandardització de la creatinina<sup>47</sup>. L'objectiu va ser promoure la implementació de les equacions d'estimació de la TFG en els laboratoris clínics i minimitzar l'impacte que l'absència d'estandardització de la creatinina i la falta de compliment d'objectius de qualitat analítica de la majoria dels mètodes disponibles al mercat, tenien sobre els resultats

de la TFG estimada. Aquest programa va aconseguir que a l'any 2010 gairebé el 90% dels laboratoris clínics mundials reportessin valors de creatinina determinats per mètodes estandarditzats. Un mètode es considera estandarditzat si és traçable davant del procediment de mesura de referència IDMS.

#### **1.3.1.2.2 Cistatina C**

La cistatina C és una proteïna de baix pes molecular sintetitzada per totes les cèl·lules nuclears de l'organisme. El 99% de la cistatina C filtrada pel ronyó és reabsorbida per les cèl·lules del túbul contornejat proximal, on es catabolitza gairebé totalment. Hi ha alguna evidència que suggereix que pateix secreció tubular així com eliminació extrarrenal. La cistatina C no es veu afectada per la massa muscular ni la ingesta proteica. Hi ha estudis realitzats en diferents grups de pacients els quals consideren que la cistatina C és un bon marcador de funció renal. No obstant això, diversos autors han demostrat importants limitacions en pacients fumadors, amb trastorns tiroïdals, certes neoplàsies malignes i ús de glucocorticoides, on els nivells de cistatina C estan augmentats independentment de la TFG<sup>48</sup>. La cistatina es presenta com un marcador de filtració emergent, però són necessaris un major nombre d'estudis controlats per tal de poder-la posicionar en l'avaluació de la funció renal.

Per totes les limitacions que hi ha entorn als marcadors endògens, mai una única determinació de creatinina i/o cistatina C serà suficient per a diagnosticar un malalt d'IR.

#### **1.3.2 FÓRMULES D'ESTIMACIÓ DE LA FUNCIO RENAL**

A la pràctica assistencial la TFG es determina a partir de fórmules d'estimació. Aquestes fórmules s'han desenvolupat a partir de grans estudis epidemiològics els quals intenten relacionar matemàticament l'edat, el sexe, la raça, la superfície corporal (BSA, de l'anglès *body surface area*) i la creatinina sèrica amb la funció renal. Sens dubte un dels seus principals avantatges és que aquestes fórmules són fàcilment aplicables sense necessitat de realitzar recollida d'orina o haver d'administrar cap marcador exogen.

Actualment es disposa de tres fórmules d'estimació de la funció renal. Per ordre d'aparició cronològica aquestes fórmules són les següents:

- Cockcroft-Gault (l'any 1976)
- MDRD, de les sigles en anglès *Modification of Diet in Renal Disease* (l'any 1999)
- CKD-EPI, de les sigles en anglès *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration* (l'any 2009)

Les fórmules més recents, MDRD i CKD-EPI, permeten estimacions més precises de la TFG que Cockcroft-Gault. Aquestes fórmules s'han desenvolupat a partir de grans poblacions de pacients, incloent subjectes d'ambdós sexes i diferents races, i fent servir valors de creatinina estandarditzats (CrS). Per tot això, les guies KDIGO actuals ja no recomanen l'equació de Cockcroft-Gault per a la determinació de la funció renal, quedant aquesta fórmula relegada, única i exclusivament, per a l'ajust de dosi dels fàrmacs.

### 1.3.2.1 Fórmula de Cockcroft-Gault

La fórmula de Cockcroft-Gault es va publicar a l'any 1976<sup>49</sup>. Es va estudiar en una població de 249 subjectes, únicament homes, amb un CICr mitjà de 73 ml/min. Com a mètode de referència es va fer servir el CICr en orina de 24 hores, permetent així una estimació del CICr i no de la TFG. Les unitats de mesura són en mil·lilitres per minut (ml/min). A la *Figura 7* es mostra la fórmula de Cockcroft-Gault.

$$\text{CICr (ml/min)} = [(140 - \text{edat (anys)}) * \text{pes actual (kg)} * (0.85 \text{ si dones})] / [72 * \text{creatinina sèrica (mg/dl)}]$$

*Figura 7. Fórmula de Cockcroft-Gault<sup>49</sup>*

Durant més de 30 anys ha estat la fórmula d'elecció per a l'avaluació i diagnòstic de la malaltia renal, i per a l'ajust de dosi dels fàrmacs en IR. Des que van aparèixer fórmules d'estimació de la TFG molt més precises, Cockcroft-Gault ja no s'utilitza per l'estadiatge de la malaltia renal. Actualment s'utilitza únicament per a ajustar la dosi dels fàrmacs al no disposar encara de dades amb les noves fórmules. Una de les

limitacions que presenta la fórmula de Cockcroft-Gault és que es va desenvolupar amb determinacions analítiques de creatinina per mètodes no estandarditzats (d'ara endavant CrNS, creatinina no estandarditzada). Degut a que aquesta fórmula no s'ha pogut re-expressar per a fer-la servir amb valors de CrS, el seu ús a dia d'avui afegeix un error d'estimació del CICr gens menyspreable. És degut a aquesta imprecisió per la que les guies KDIGO no recomanen el seu ús.

A més de la petita mostra poblacional en que es va fer l'estudi original, cal tenir en compte que no es va incloure cap dona, i que el factor 0.85 que apareix a la fórmula es va incorporar a posteriori, considerant que les dones tenen uns valors de creatinina sèrica entre un 10-20% inferior als homes. També cal tenir en compte l'edat, ja que quan aquest coeficient és molt alt, tendeix a infraestimar el CICr. El pes és un altre factor limitant, doncs en persones obeses o edematoses tendeix a sobreestimar-ho<sup>48</sup>.

### 1.3.2.2 Fórmula de MDRD

La fórmula MDRD va ser publicada l'any 1999<sup>50</sup>. Es va estudiar en una població de 1.628 subjectes amb una TFG mitjana de 40 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Es van incloure tan homes com dones, i individus de raça blanca i negra. El mètode de referència va ser l'aclariment urinari de <sup>125</sup>I-iotalamat, per tant, aquesta fórmula permet estimar la TFG i no el CICr. Les unitats en què s'expressa són normalitzades per la BSA (ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

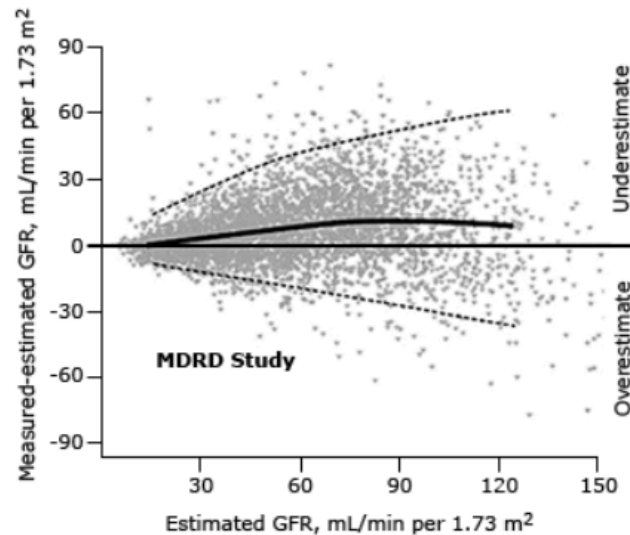
La fórmula original, el MDRD-4, va ser el resultat de determinacions analítiques de creatinina per mètodes no estandarditzats. A l'any 2005 es va re-expressar per a fer-la servir amb valors de CrS, passant a anomenar-se MDRD4-IDMS<sup>51</sup>. Només es va veure modificat un factor, que es va reduir un 5.6%, passant de 186 a 175, ja que van considerar la diferència que hi ha entre determinar una creatinina per mètodes no estandarditzats i estandarditzats, respectivament (*Figura 8*).

**MDRD-4:**  $TFG \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \cdot CrS \text{ (mg/dl)}^{-1.154} \cdot \text{edat (anys)}^{-0.203} \cdot 1.212 \text{ (si afroamericà)} \cdot 0.742 \text{ (si dona)}$

**MDRD4-IDMS:**  $TFG \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 175 \cdot CrS \text{ (mg/dl)}^{-1.154} \cdot \text{edat (anys)}^{-0.203} \cdot 1.212 \text{ (si afroamericà)} \cdot 0.742 \text{ (si dona)}$

*Figura 8. Fórmules MDRD-4 i MDRD4-IDMS<sup>50,51</sup>*

La principal limitació d'aquesta fórmula és que tendeix a infraestimar la TFG a valors per sobre de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (52), tal i com es pot observar a la *Figura 9*. Aquesta imprecisió es va associar amb que la TFG mitjana dels pacients inclosos a l'estudi original va ser molt baixa (40 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).



*Figura 9. Rendiment de l'equació MDRD en estimar la TFG*<sup>52</sup>

### 1.3.2.3 Fórmula de CKD-EPI

La fórmula CKD-EPI es va publicar a l'any 2009<sup>52</sup> i avui dia és la fórmula més precisa per a estimar la TFG<sup>53</sup>. A l'estudi original van incloure 8.254 subjectes amb una TFG mitjana de 67 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Van participar individus d'ambdós sexes, i de raça caucàsica i afroamericana. El mètode de referència va ser l'aclariment urinari de <sup>125</sup>I-iotalamat. Igual que el MDRD permet estimar la TFG i les seves unitats de mesura estan normalitzades per BSA (ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Com a diferència respecte al MDRD, el CKD-EPI es va desenvolupar fent servir valors de CrS.

El CKD-EPI és una fórmula més complexa, sent diferent segons la raça, el sexe i el valor de creatinina, fixat en 0.7 mg/dl per les dones i en 0.9 mg/dl per les homes. La fórmula CKD-EPI es mostra a la *Figura 10*.

**Negres***Dones*

$$\text{CrS} \leq 0.7 \text{ mg/dl} \rightarrow \text{TFG (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 166 * (\text{CrS (mg/dl)/0.7})^{-0.329} \times (0.993)^{\text{edat (anys)}}$$

$$\text{CrS} > 0.7 \text{ mg/dl} \rightarrow \text{TFG (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 166 * (\text{CrS (mg/dl)/0.7})^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edat (anys)}}$$

*Homes*

$$\text{CrS} \leq 0.9 \text{ mg/dl} \rightarrow \text{TFG (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 163 * (\text{CrS (mg/dl)/0.9})^{-0.411} \times (0.993)^{\text{edat (anys)}}$$

$$\text{CrS} > 0.9 \text{ mg/dl} \rightarrow \text{TFG (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 163 * (\text{CrS (mg/dl)/0.9})^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edat (anys)}}$$

**Blancs o altres***Dones*

$$\text{CrS} \leq 0.7 \text{ mg/dl} \rightarrow \text{TFG (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 144 * (\text{CrS (mg/dl)/0.7})^{-0.329} \times (0.993)^{\text{edat (anys)}}$$

$$\text{CrS} > 0.7 \text{ mg/dl} \rightarrow \text{TFG (ml/min, 1.73m}^2\text{)} = 144 * (\text{CrS (mg/dl)/0.7})^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edat (anys)}}$$

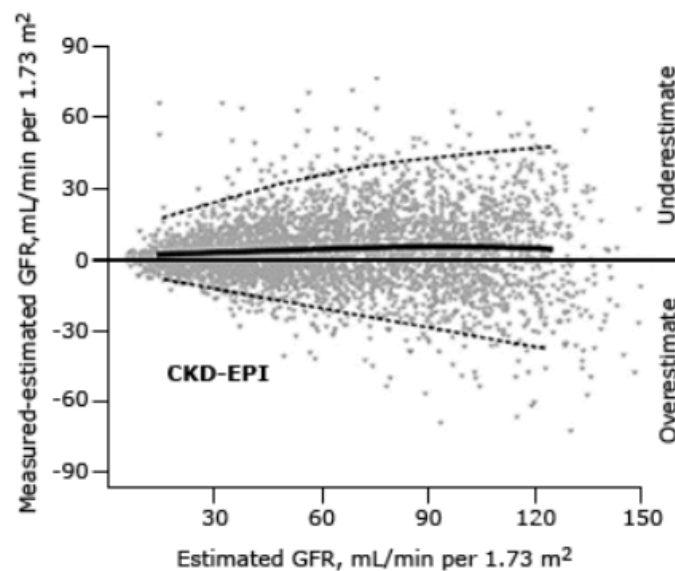
*Homes*

$$\text{CrS} \leq 0.9 \text{ mg/dl} \rightarrow \text{TFG (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 141 * (\text{CrS (mg/dl)/0.9})^{-0.411} \times (0.993)^{\text{edat (anys)}}$$

$$\text{CrS} > 0.9 \text{ mg/dl} \rightarrow \text{TFG (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 141 * (\text{CrS (mg/dl)/0.9})^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edat (anys)}}$$

Figura 10. Fórmula de CKD-EPI<sup>52</sup>

Respecte al MDRD, el CKD-EPI és igual de precisa per a valors de TFG per <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> però ho és molt més per a valors >60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, tal i com es pot veure a la Figura 11<sup>52</sup>.

Figura 11. Rendiment de la fórmula CKD-EPI en estimar la TFG<sup>52</sup>



### 1.3.3 AJUST DE DOSI DE FÀRMACS EN IR. PROBLEMÀTICA ACTUAL

D'ençà que han aparegut les noves fórmules d'estimació de la funció renal, MDRD i CKD-EPI, i s'han estandarditzat les determinacions de creatinina a nivell de laboratori, s'han aconseguit TFG molt més precises. Però pel que fa a l'ajust de dosi dels fàrmacs en IR s'ha avançat molt poc i, fins i tot, es pot dir que d'alguna manera s'ha retrocedit. Les fitxes tècniques dels medicaments segueixen recomanant Cockcroft-Gault quan els laboratoris analítics reporten estimacions de la TFG per CKD-EPI i valors de CrS. Mentre les fitxes tècniques dels medicaments no siguin actualitzades per a les noves fórmules, el més prudent seria fer servir aquestes fórmules només per a avaluar la funció renal i seguint utilitzant Cockcroft-Gault per a l'ajust de dosi en IR. No obstant, a la pràctica clínica el més habitual és ajustar la dosi dels fàrmacs a partir de la fórmula que reporta el laboratori analític, normalment CKD-EPI. De vegades els clínics estimen el CICr per Cockcroft-Gault però sense tenir en compte que els valors de creatinina sèrica han estat determinats per un mètode estandarditzat. La fórmula de Cockcroft-Gault no ha estat validada per a valors de CrS.

Des del moment en què es va estandarditzar la mesura de creatinina, la majoria de laboratoris analítics van determinar la relació existent entre les dues creatinines<sup>54</sup>. Conèixer aquesta relació permet estimar el CICr per Cockcroft-Gault d'una manera més precisa i, en conseqüència, poder fer un ajust de dosi dels fàrmacs més adient. A la gran majoria d'estudis publicats en què es determinava la relació entre ambdues creatinines, es van observar valors de CrS més petits que els valors de CrNS<sup>46</sup>. Per això, determinar Cockcroft-Gault mitjançant valors de CrS donarà sistemàticament valors de CICr més alts i, per tant, els pacients amb IR rebran dosis més elevades dels fàrmacs.

Una única fórmula tant per estimar la TFG com per ajustar la dosi dels fàrmacs en IR simplificaria molt la feina assistencial, permetent una millor atenció als pacients.

Avui dia cap de les principals Agències Reguladores han donat una solució a aquesta problemàtica. Tant l'EMA (de les sigles en anglès *European Medicines Agency*) com la FDA (de les sigles en anglès *Food and Drug Administration*) venen actualitzant un document adreçat als laboratoris fabricants de medicaments en investigació, però no s'han pronunciat en què s'hauria de fer amb tots els medicaments que ja estan comercialitzats. Són algunes organitzacions internacionals les que han fet algunes

recomanacions sobre el tema. Malgrat això, la realitat és que a la pràctica clínica no es disposa d'unes pautes clares.

### **1.3.3.1 Paper de les Agències Reguladores**

D'ençà que es publicaren les primeres guies ara fa vint anys, s'han presentat diverses versions tant per part de la FDA com de l'EMA. Aquestes versions s'han anat actualitzant tal i com s'ampliava el coneixement pel que fa a PK/PD dels medicaments en IR, apareixien les noves fórmules d'estimació de la funció renal, s'estandarditzava la determinació de creatinina, s'actualitzaven les guies de pràctica clínica en la malaltia renal i es pronunciaven les principals organitzacions internacionals.

La FDA va ser la primera en elaborar unes recomanacions pel que fa als estudis que s'havien de portar a terme en IR per als medicaments en investigació. Aquest document que té com a títol *Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling*, es va publicar per primera vegada a l'any 1998<sup>55</sup>. Únicament recomanava estudis en IR per aquells medicaments que s'eliminaven exclusivament per via renal, amb estret rang terapèutic i que es creia que s'anaven a utilitzar en aquest tipus de població. La fórmula d'estimació de la funció renal recomanada era Cockcroft-Gault.

Sis anys després, a l'any 2004, l'EMA publicava les seves primeres recomanacions sota el títol *Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function*<sup>56</sup>. Com a novetat respecte a les guies de la FDA, ampliaven els estudis també als fàrmacs que s'eliminaven per una via diferent a la via renal, al considerar que la IR pot afectar també a la seva farmacocinètica, i recomanaven mesurar la TFG en comptes d'estimar-la mitjançant fórmules d'estimació.

L'any 2010 la FDA actualitzava la seva guia<sup>57</sup>. Igual que les guies de l'EMA, recomanava fer estudis també amb els fàrmacs que s'eliminen per metabolisme hepàtic i/o via biliar. Com a novetat afegien el concepte d'ús crònic, indicant que aquests estudis s'haurien de dur a terme sempre i quan els fàrmacs s'anessin a utilitzar d'una manera continuada. Pel que fa a l'avaluació de la funció renal, afegien el MDRD i l'equiparaven amb Cockcroft-Gault a l'hora d'avaluar la funció renal.

Esmentaven molt lleugerament el tema de l'estandardització de la creatinina però no feien cap alerta del seu ús amb Cockcroft-Gault. També afegien el concepte de mesurar la TFG o el CICr en algunes situacions.

L'any 2014 l'EMA presentava una actualització de les seves recomanacions<sup>58</sup>. Introduïen per primera vegada les fórmules d'estimació, mencionant tant Cockcroft-Gault com MDRD i CKD-EPI, encara que insistien en mesurar la TFG, al permetre una avaluació de la funció renal més precisa i exacta. Aconsellaven fer l'ajust de dosi dels fàrmacs mitjançant la TFG absoluta, expressada en ml/min, i no ajustada per BSA, en ml/min/1.73m<sup>2</sup>, al considerar que l'eliminació dels fàrmacs és proporcional a la mida del ronyó. No es feia referència a la creatinina estandarditzada i les seves implicacions amb l'ús de Cockcroft-Gault.

Dos anys després, l'EMA tornava a actualitzar la guia<sup>59</sup>. Com a novetat és que no es feia menció de cap fórmula d'estimació de la funció renal i recomanaven fer les determinacions de creatinina per mètodes estandarditzats.

Els següents punts resumirien les guies actuals:

-Mesurar la TFG (mitjançant marcadors de filtració exògens) pels fàrmacs que s'eliminen principalment via renal i/o d'estret rang terapèutic.

-Estimar la TFG (mitjançant les fórmules d'estimació) seria suficient per als fàrmacs que s'eliminen principalment via hepàtica i pels fàrmacs en què es pot donar una dosi individualitzada perquè es puguin monitoritzar els seus nivells plasmàtics.

-Utilitzar sempre la TFG absoluta per a ajustar la dosi dels fàrmacs. En cas de fer servir una fórmula d'estimació de la funció renal que dona els valors de TFG ajustada per BSA, re-calculer la TFG en ml/min.

-Determinar la creatinina per mètodes estandarditzats.

### **1.3.3.2 Paper de les principals organitzacions internacionals**

El paper més actiu de les organitzacions comença l'any 2010 quan l'organització NKDEP (de les sigles en anglès *National Kidney Disease Education Program*) elabora unes recomanacions i el grup KDIGO porta a terme una conferència amb experts de

tot el món per debatre tota la polèmica existent en relació a l'ajust de dosi dels fàrmacs en IR.

#### **1.3.3.2.1 Chronic Kidney Disease and Drug Dosing: Information for Providers**

El grup NKDEP va posar sobre la taula l'estandardització de les determinacions de creatinina i la seva repercussió en l'ajust de dosi dels fàrmacs. El primer document es va publicar l'any 2010<sup>60</sup>, incloent les fórmules Cockcroft-Gault i MDRD, i es va actualitzar l'any 2015 per a incorporar el CKD-EPI<sup>61</sup>.

Entre les seves recomanacions principals hi consten les següents:

- utilitzar una única fórmula tant per l'estadiatge de la malaltia renal com per l'ajust de dosi dels fàrmacs, amb l'objectiu de simplificar el treball a la pràctica clínica.
- considerar igualment vàlid estimar la TFG com el ClCr per l'ajust de dosi dels fàrmacs.
- calcular la TFG absoluta, en ml/min, si s'estima la TFG amb fórmules normalitzades per BSA només per aquells pacients amb BSA extremes.

#### **1.3.3.2.2 KDIGO Controversies Conference Drug Prescribing in Kidney Disease: Initiative for Improved Dosing (Baltimore, Maryland, USA; May 14-15, 2010)**

En aquesta conferència d'experts es va elaborar un document de consens titulat *Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*<sup>62</sup>. En el document es revisa com la malaltia renal pot afectar a la PK/PD dels medicaments, cadascun dels mètodes per avaluar la funció renal, les limitacions biològiques i analítiques de la creatinina sèrica, així com les diferents fórmules d'estimació. Van tractar per separat cadascuna de les situacions clíniques que envolten la malaltia renal, com són la IR crònica, la IR aguda, l'hemodiàlisi, les tècniques de reemplaçament renal continu i la diàlisi peritoneal, i van elaborar unes recomanacions tant per a la pràctica clínica com per a la investigació, així com per a les Agències Reguladores.

Les principals recomanacions que fan en torn a la MRC són les següents:

-Per a la pràctica clínica,

- Fer servir una única fórmula per avaluar la funció renal i ajustar la dosi dels fàrmacs amb l'objectiu de poder donar una atenció de qualitat.
- Posen en relleu com l'estandardització de la creatinina pot afectar l'estimació de la funció renal i l'ajust de dosi dels fàrmacs, la farmacocinètica dels quals s'havia estudiat a l'era prèvia a l'estandardització.
- Suggereixen als laboratoris analítics que reportin la TFG en ml/min.

-Pels medicaments en investigació,

- Dur a terme rigorosos estudis PK/PD per avaluar l'impacte de la MRC en tots els fàrmacs.
- Categoritzar les recomanacions de dosi segons l'anàlisi PK/PD i no fer-ho segons les categories utilitzades per a l'estadiatge de funció renal.

-Per a les Agències Reguladores,

- Per als fàrmacs que s'eliminen via renal, dur a terme estudis farmacocinètics en voluntaris sans i en pacients per a tots els estadiatges de funció renal (1-5). Per a la resta de fàrmacs es recomana realitzar estudis farmacocinètics més reduïts, però incloent pacients en hemodiàlisi.
- Es preferible mesurar la TFG, però s'hauria de determinar igualment la relació entre els paràmetres PK/PD i les diferents fórmules d'estimació.
- Les fitxes tècniques dels medicaments haurien d'especificar les recomanacions de dosi d'acord a la TFG mesurada en comptes d'especificar cap fórmula d'estimació.
- Dur a terme estudis post-comercialització per avaluar l'eficàcia i seguretat dels règims de dosis proposats en poblacions de pacients que no hagin estat ben representats en els estudis pre-comercialització.

Malgrat les recomanacions fetes per les Agències Reguladores i les principals organitzacions internacionals, a la pràctica clínica continua havent un buit pel que fa a l'ajust de dosi dels fàrmacs en IR. Les fitxes tècniques segueixen recomanant Cockcroft-Gault i els laboratoris analítics reporten valors de CrS i estimacions de la

TFG per MDRD o CKD-EPI. L'ajust de dosi dels fàrmacs en aquesta situació no s'està fent de la manera més adient. Els fàrmacs que s'eliminen principalment via renal i amb estret rang terapèutic, com és el ganciclovir, són els que més es poden veure afectats. Per tant, tant les Agències Reguladores com els laboratoris fabricants així com els clínics, haurien de promoure estudis per a determinar les noves recomanacions de dosis en IR per les noves fórmules d'estimació.



## 2. HIPÒTESI





## 2. HIPÒTESI

El ganciclovir s'excreta pràcticament inalterat per l'orina ja que s'elimina exclusivament per secreció tubular i filtració glomerular. Com a conseqüència, el Cl de ganciclovir es correlaciona amb el ClCr estimat i, per tant, en els pacients amb IR el seu perfil farmacocinètic estarà marcadament alterat. Per tot això, la dosificació de ganciclovir, tal i com indica la fitxa tècnica del medicament, dependrà de la funció renal del pacient. És fonamental, doncs, una estimació precisa d'aquesta funció renal per poder dosificar correctament el fàrmac.

Durant més de quatre dècades s'ha utilitzat la fórmula de Cockcroft-Gault per a estimar el ClCr i determinar la funció renal dels pacients. En els últims anys, s'han publicat altres fórmules com són el MDRD i, més recentment, el CKD-EPI. Aquestes fórmules proporcionen una estimació de la TFG més precisa que Cockcroft-Gault i estan sent àmpliament utilitzades per a l'estadiatge de la MRC. Les tres fórmules utilitzen la concentració de creatinina sèrica com a variable comú. En un esforç per evitar la variabilitat interlaboratori de les determinacions analítiques de creatinina, es va estandarditzar el mètode, la qual cosa ha suposat que les fórmules ja disponibles, com és el MDRD, s'hagin hagut de re-expressar adaptant-se a les noves recomanacions. El CKD-EPI ja estava validat amb determinacions de CrS i no s'ha hagut de re-expressar. Malauradament l'equació de Cockcroft-Gault, sent la més àmpliament utilitzada per a l'ajust de dosi de fàrmacs en IR, no s'ha pogut re-expressar ja que no es disposava de les mostres de sang de l'estudi original. En conseqüència, quan els valors de creatinina determinats per mètodes estandarditzats s'utilitzen avui dia per a estimar el ClCr amb l'equació de Cockcroft-Gault, s'obtenen sistemàticament valors de ClCr superiors (normalment, un 5-10%) que els observats abans de la implementació dels mètodes estandarditzats. Això pot donar lloc a errors de dosificació dels fàrmacs que requereixen un ajust de dosi en IR, com és el cas del ganciclovir.

Coneixedores d'aquesta problemàtica, les Agències Reguladores (l'EMA i la FDA) han elaborat unes guies adreçades als laboratoris fabricants sobre els estudis PK/PD que s'haurien de portar a terme en els medicaments en investigació. Certes organitzacions internacionals han publicat algunes recomanacions de com manejar aquesta situació a

la pràctica clínica. No obstant això, amb els medicaments que ja estan comercialitzats, com és el ganciclovir, es té molt poc marge d'actuació, doncs les fitxes tècniques continuen recomanant Cockcroft-Gault mentre que els laboratoris analítics reporten valors de CrS i TFG determinades per les noves fórmules, CKD-EPI principalment.

Tenint en compte la situació que s'està fent front a la pràctica clínica des de fa anys, és de suma importància promoure estudis per tal d'actualitzar les fitxes tècniques per a les noves fórmules d'estimació. Actualment, se sap molt poc sobre l'ús d'aquestes fórmules en l'ajust de dosi dels fàrmacs que s'excreten via renal. En el cas del ganciclovir, encara no s'ha establert quina és la fórmula que preveu millor el seu CI ni quina és la dosificació més adient en cas d'IR.

**3. OBJECTIUS**



### 3. OBJECTIUS

#### Objectiu principal

Avaluar la capacitat predictiva diferencial de les tres fórmules actualment més utilitzades per a estimar la funció renal sobre la cinètica d'eliminació del ganciclovir, per tal d'establir l'equació que millor explica el seu CI en funció de la TFG i definir la dosificació més adient en pacients sotmesos a tractament intravenós amb aquest fàrmac. Les tres fórmules d'estimació de funció renal són Cockcroft-Gault, MDRD4-IDMS i CKD-EPI, i les seves variants, tenint en compte la BSA dels pacients, que són MDRD4-IDMS·BSA i CKD-EPI·BSA.

#### Objectius secundaris

1. Determinar les diferències entre les fórmules per categoritzar als pacients segons el seu estadiatge de funció renal.
2. Valorar si la fórmula Cockcroft-Gault segueix sent vàlida i quina de totes les fórmules explica millor la cinètica d'eliminació del ganciclovir.
3. Proposar noves recomanacions de dosificació de ganciclovir d'acord amb la fórmula d'estimació de la funció renal que millor ajusti.
4. Valorar l'impacte clínic de les noves recomanacions de dosificació de ganciclovir.



#### **4. MATERIAL I MÈTODES**





## **4. MATERIAL I MÈTODES**

### **4.1 DISSENY DE L'ESTUDI**

Estudi retrospectiu observacional, transversal i unicèntric portat a terme en un hospital català de tercer nivell en el que es van incloure tots els pacients hospitalitzats que van rebre tractament amb ganciclovir endovenós entre els anys 2004 i 2015, i dels que es disposava d'un registre documentat de nivells plasmàtics del fàrmac.

Aquest estudi va ser aprovat per l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) com a Estudi Post-Autorització (EPA) amb el codi MAR-GAN-2015-01 i compte amb el dictamen favorable del Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) i amb la Conformitat de la Direcció del Centre (CDC) de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). No es va contemplar la recollida de consentiments verbals o escrits dels pacients degut al seu caràcter observacional i retrospectiu. Als Annexos 9.1, 9.2 i 9.3 s'adjunten les aprovacions de les tres entitats.

### **4.2 POBLACIÓ DE L'ESTUDI**

Es van incloure tots els pacients adults que havien rebut ganciclovir endovenós i havien estat sotmesos a monitorització farmacocinètica del fàrmac des de l'any 2004 i fins a l'any 2015.

El Servei de Bioquímica, encarregat de fer les determinacions farmacocinètiques de ganciclovir a l'hospital, va proporcionar la mostra de pacients a estudiar a partir del seu registre intern de pacients. D'aquests pacients es van revisar les històries clíniques i les prescripcions de ganciclovir durant l'ingrés. Els pacients que es van incloure havien de complir tots els criteris d'inclusió i cap criteri d'exclusió, tal i com es detallen a continuació.

Criteris d'inclusió:

- tenir la majoria d'edat (>18 anys)
- haver estat tractat amb ganciclovir endovenós durant l'ingrés hospitalari

- haver rebut monitorització farmacocinètica de nivells plasmàtics del fàrmac (Cmin i Cmax)
- disposar de valors de creatinina sèrica en la mateixa data en que es van determinar la Cmin i Cmax del fàrmac

Criteris d'exclusió:

- pacients pediàtrics
- pacients ambulatoris
- haver rebut tractament amb valganciclovir oral (profàrmac de ganciclovir)
- pacients sota teràpia renal substitutiva

Del registre de pacients sotmesos a monitorització plasmàtica de ganciclovir del Servei de Bioquímica es van obtenir les dades identificatives dels pacients com són el nom i cognoms, el número d'història clínica, l'edat, el sexe, els nivells plasmàtics (Cmàx i Cmin) i la data i hora d'extracció de la mostra de sang.

De les històries clíniques dels pacients es van extreure les dades biodemogràfiques (pes i talla) i analítiques, tant de funció renal com hepàtica (urea, creatinina, albúmina i bilirubina), del dia més pròxim a la data en què es va fer la monitorització dels nivells plasmàtics del fàrmac. Les dosis de ganciclovir rebudes es van treure de les prescripcions mèdiques i del registre de preparacions de mescles endovenoses del Servei de Farmàcia. Com el ganciclovir és un fàrmac potencialment teratogènic i carcinogènic en humans, la legislació vigent recomana que sigui manipulat amb precaució, per la qual cosa la seva reconstitució i dilució es fa actualment en campana de flux laminar vertical per part del personal del Servei de Farmàcia<sup>63</sup>.

Paràmetres d'avaluació:

- Dades biodemogràfiques:
  - edat
  - sexe
  - pes

-talla

- Dades mèdiques:

-dosi de ganciclovir i freqüència d'administració

-data i hora d'extracció dels nivells plasmàtics de ganciclovir

- Dades analítiques:

-Cmàx i Cmin de ganciclovir

-Creatinina

-Urea

-Albúmina

-Bilirubina total

-Bilirubina parcial

Totes aquestes dades biodemogràfiques, mèdiques i analítiques van ser recollides en un full de càlcul de Microsoft® Excel (97-2003).

La població total de pacients es va dividir en dos grups: un grup d'aprenentatge, que va incloure els primers tres-quarts dels pacients i un grup de validació que va incloure el quart restant. El grup d'aprenentatge va permetre avaluar els paràmetres farmacocinètics de ganciclovir i la seva relació amb les diferents fórmules d'estimació de la funció renal. El grup de validació va permetre fixar el grau de bondat de la capacitat predictiva del Cl de ganciclovir d'acord amb l'estimació de la funció renal.

### 4.3 ESTIMACIÓ DE LA FUNCIO RENAL

Per cada pacient es va estimar la funció renal mitjançant les següents fórmules:

-Cockcroft-Gault

-MDRD4-IDMS

-CKD-EPI

Es van seleccionar aquestes tres fórmules per ser les més àmpliament utilitzades a la pràctica clínica. D'ençà que es publicaren les fórmules MDRD i CKD-EPI, molt més exactes per estimar la funció renal, Cockcroft-Gault ja no s'utilitza per aquesta finalitat però es continua fent servir per l'ajust de dosi dels fàrmacs tal i com indiquen les seves fitxes tècniques.

Les fórmules Cockcroft-Gault, MDRD4-IDMS i CKD-EPI es mostren a les Figures 7, 8 i 10, respectivament.

A diferència de Cockcroft-Gault, les fórmules MDRD i CKD-EPI estan normalitzades per BSA i s'expressen en ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Com l'eliminació renal dels fàrmacs depèn de la mida del ronyó, es va determinar també la TFG absoluta, en ml/min, per a cadascuna d'elles, quedant abreujades com s'indica a continuació:

-MDRD4-IDMS·BSA

-CKD-EPI·BSA

La BSA dels pacients es va calcular en base a la fórmula de Mosteller<sup>64</sup>. Si d'algun pacient no es disposava de la talla a la història clínica (dada *missing* o absent), es va fer servir la talla mitjana espanyola, que segons els darrers estudis realitzats és de 173.1 cm per als homes<sup>65</sup> i de 163.2 cm per a les dones<sup>66</sup>.

Les fórmules MDRD4-IDMS·BSA i CKD-EPI·BSA es calculen multiplicant el resultat obtingut a partir de la fórmula corresponen per la BSA del pacient i dividint per 1.73 (Figura 12).

$$\text{TFG (ml/min)} = \text{TFG per MDRD4-IDMS o CKD-EPI (ml/min/1.73m}^2) \cdot [\text{BSA (m}^2)/1.73 \text{ m}^2]$$

Figura 12. Fórmules MDRD4-IDMS·BSA i CKD-EPI·BSA

La TFG varia amb el pes i l'alçada, i està acceptat que s'ajusti a la mida corporal, considerant que la mitjana poblacional té una BSA de 1.73 m<sup>2</sup>. Aquesta és la TFG relativa, per diferenciar-la de la TFG no corregida per BSA que és la TFG absoluta. La TFG relativa s'expressa en ml/min/1.73m<sup>2</sup> i permet comparar valors entre diferents

pacients o amb valors fixats com a referència, sense importar la mida corporal. Així, a partir de la TFG relativa, la *National Kidney Foundation* ha establert els valors normals i ha definit cada un dels estadis de la MRC<sup>43</sup>. Es tracta de 5 categories: Grau 1, TFG normal o elevada ( $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>); Grau 2, TFG lleugerament disminuïda (60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>); Grau 3a, TFG de lleugera a moderament disminuïda (45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>); Grau 3b, TFG de moderada a greument disminuïda (30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>); Grau 4, TFG greument disminuïda (15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>); i Grau 5, IR terminal ( $< 15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (*Taula 4*). Cada pacient d'aquest estudi es va classificar segons aquesta categorització per a cada una de les 5 fórmules d'estimació de la funció renal i es va determinar el grau de discrepància entre elles. Els pacients es van estratificar segons l'edat ( $< 65$  i  $\geq 65$  anys), el sexe (homes i dones) i la mida corporal, utilitzant l'Índex de Massa Corporal (IMC) ( $< 25$  kg/m<sup>2</sup> i  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>).

L'IMC és un indicador simple recomanat per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) per estimar la relació entre el pes i la talla que s'utilitza per identificar el sobrepès i l'obesitat en els adults. Es calcula dividint el pes d'una persona per la seva talla al quadrat tal i com s'indica a continuació:

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{Pes (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$$

Si aquesta relació dóna un valor entre 18.5 i 24.9 kg/m<sup>2</sup> es considera que el pacient té un pes normal, si dóna entre 25 i 29.9 kg/m<sup>2</sup> es considera que hi ha sobrepès i si és superior a 30 kg/m<sup>2</sup> obesitat. En aquest estudi s'ha volgut comparar com influeix el sobrepès i/o l'obesitat respecte al pes normal en l'estimació de la funció renal, per això s'ha fixat un subgrup de pacients per sota i per sobre dels 25 kg/m<sup>2</sup>.

La TFG mitjana en els adults joves, determinada per un marcador exogen, és de 130 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per als homes i de 120 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per a les dones<sup>44</sup>. Per la qual cosa, a l'anàlisi estadística de grups es van eliminar tots aquells pacients que presentaven una TFG determinada per CKD-EPI superior o igual a 150 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Es van considerar valors extrems (data *outliers* o atípics) no representatius de la població d'estudi. CKD-EPI va ser la fórmula escollida per ser la més precisa per estimar la TFG. Cal tenir en compte igualment, que aquests valors extrems de TFG són freqüents amb les fórmules d'estimació, ja que aquestes han estat desenvolupades a partir de poblacions de pacients amb una funció renal pròxima a la disfunció, és a dir, per sota de 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. La TFG mitjana de l'estudi original per a Cockcroft-Gault va ser de 73 ml/min, per a MDRD de 40 ml/min/1.73m<sup>2</sup> i per a

CKD-EPI de 67 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Per tant, és d'esperar que per TFG altes, per sobre dels 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, pugui haver-hi una major imprecisió a l'hora d'estimar la funció renal.

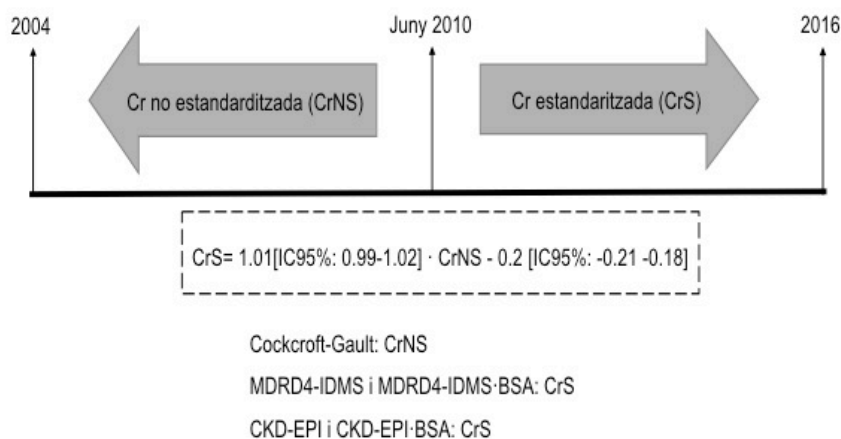
#### 4.4 DETERMINACIÓ DE LA CREATININA SÈRICA

La determinació de creatinina a l'HUVH es fa pel mètode de Jaffé compensat i, des de Juny de 2010, estandarditzat respecte al mètode de referència IDMS. Abans d'aquesta data, les determinacions de creatinina a l'hospital no estaven estandarditzades. El laboratori analític del centre va determinar la relació existent entre les dues creatinines (CrS versus CrNS) mitjançant la correlació de Passing-Bablok, obtenint la següent recta de regressió<sup>67</sup>:

$$\text{CrS} = 1.01[\text{IC95\%: } 0.99 - 1.02] \cdot \text{CrNS} - 0.2 [\text{IC95\%: } -0.21 - -0.18]$$

Aquesta situació s'esquematitza a la *Figura 13*.

Com la fórmula de Cockcroft-Gault no ha estat validada per a valors de creatinina estandarditzats, i les noves fórmules, MDRD4-IDMS i CKD-EPI, no s'han d'utilitzar amb valors de CrNS, per a cada pacient inclòs a l'estudi, i tenint en compte la relació a dalt esmentada, es van calcular les dues creatinines. És a dir, en els pacients tractats amb ganciclovir endovenós abans de Juny de 2010, com la seva creatinina havia estat determinada per mètodes no estandarditzats es va determinar el seu equivalent estandarditzat. En els pacients tractats a partir de Juny de 2010 es va calcular la CrNS a partir de la seva creatinina analítica ja determinada per mètodes estandarditzats.



*Figura 13. Determinació de creatinina a l'HUVH*

#### 4.5 DETERMINACIÓ DE NIVELLS PLASMÀTICS DE GANCICLOVIR

Les concentracions de ganciclovir van ser obtingudes a partir de mostres de sèrum dels pacients. L'extracció de sang es va realitzar mitjançant tubs Vacuette<sup>®</sup>, immediatament abans de l'administració del fàrmac (Cmin) i/o 1 hora després (Cmax).

Les concentracions sèriques de ganciclovir van ser determinades mitjançant una cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) amb detecció ultraviolada-visible (HPLC Waters<sup>®</sup>). La tècnica és lineal entre 0.5 i 30 mcg/mL, amb un coeficient de variació intra- i inter-assaig del 7% i un error sistemàtic <5%. El límit inferior de quantificació (LLOQ) va ser de 0.5 mcg/mL<sup>68</sup>.

Per al processament de les mostres pel mètode HPLC específic, és necessari un tractament preanalític consistent en una precipitació amb àcid tricloroacètic (TCA) (200µL ajustador, control o mostra + 20µL de TCA; agitació i centrifugació), de la que es recupera el sobrenedant i es traspasa directament als vials de processament.

Les condicions cromatogràfiques específiques són:

- Cromatògraf: Waters<sup>®</sup>, model: Alliance2695
- Columna (4 cm amb fase reversa): Nucleosil 120C18 3 µm 4x0.46 cm
- Fase mòbil: Fosfat monopotàssic 0.2 M pH 4.0 (100%)
- Flux: 1 mL/min
- Detector model 2487: longitud d'ona 254 nm
- Volum d'injecció : 40 µL
- Temps de cromatograma: 5 min
- Temperatura ambient

La metòdica d'anàlisi completa s'especifica al document disponible a l'Annex 9.5.

L'interval de concentracions sèriques de ganciclovir considerades terapèutiques a l'HUVH van ser des de <2 mcg/mL abans de l'administració del fàrmac, i entre 8 i 12 mcg/mL 1 hora després de la seva administració<sup>69</sup>.



#### 4.6 ANÀLISI FARMACOCINÈTICA

L'estimació de paràmetres farmacocinètics individuals de ganciclovir es va realitzar pel mètode de Sawchuk i Zaske<sup>70</sup> modificat, que utilitza un model monocompartimental obert. En la *Taula 6* s'exposen les equacions utilitzades.

Per a cada pacient es van estimar els següents paràmetres farmacocinètics:

- la concentració plasmàtica a temps zero ( $C_0$ , mcg/dl)
- l'aclariment plasmàtic total [CI, ml/(kg·min)]
- la constant d'eliminació (Kel, h<sup>-1</sup>)
- l'àrea sota la corba de concentració plasmàtica-temps (AUC, mcg·h/ml)
- la semivida d'eliminació ( $T_{1/2}$ , h)

L'estimació d'aquests paràmetres es va portar a terme mitjançant l'ús d'un model mixt, el qual va incloure dades de concentracions plasmàtiques/temps de ganciclovir per a cada pacient i dades poblacionals del volum de distribució (Vd).

*Sommadossi i cols*<sup>29</sup> van estudiar el comportament farmacocinètic de ganciclovir en una mostra de 20 pacients, 13 amb funció renal normal i 7 amb IR. Van trobar que el Vd del fàrmac era variable entre els pacients (de 0.41 a 1.50 L/kg) però no van trobar diferències entre els pacients amb funció renal normal i els pacients amb IR (mitjana 1.17 L/kg versus 1.04 L/kg, respectivament). En funció d'aquestes dades es va fer servir el valor mig de 1.12 L/kg d'aquesta mostra de pacients com a Vd a l'estudi plantejat en aquesta tesi doctoral.

*Taula 6. Equacions farmacocinètiques*

Paràmetre farmacocinètic	Equació
$C_0$ (mcg/dl)	$C_0 = D / Vd$
CI [ml/(kg·min)]	$CI = Kel \cdot Vd$
Kel (h <sup>-1</sup> )	$Kel = \ln (C_{max} - C_{min}) / (t_{min} - t_{max})$
AUC (mcg·h/ml)	$AUC = D / CI$
$T_{1/2}$ (h)	$T_{1/2} = \ln 2 / Kel$

Els paràmetres  $t_{min}$  i  $t_{max}$  fan referència al temps en que s'assoleix la  $C_{min}$  i la  $C_{max}$ , respectivament.  $D$  és la dosi de fàrmac.

#### 4.7 ANÀLISI ESTADÍSTICA

De les variables quantitatives es va determinar la mitjana aritmètica, la DE, la mediana, el rang (màxim i mínim) i/o el rang interquartílic (RIQ). Les variables qualitatives es van expressar en termes de freqüència absoluta i/o relativa.

La influència de les variables biodemogràfiques sobre els paràmetres farmacocinètics de ganciclovir ( $Cl$ ,  $T_{1/2}$  i  $AUC$ ) es va determinar per un model de regressió lineal múltiple a la població general. Aquest model va avaluar, en primer lloc, cada variable de forma univariant i, posteriorment, mitjançant un model d'addició de passos acumulatiu i eliminació selectiva. Un descens d'almenys un 10% en la variabilitat interindividual a un determinat paràmetre va ser considerat motiu d'inclusió en el model. La presència de col·linealitat es va avaluar mitjançant el factor d'inflació de la variància per tal de prevenir associacions erràtiques. Com l' $AUC$  depèn de la dosi, i per tal de restar variabilitat, es va incloure a l'anàlisi la dosi total diària (DTD) i la DTD per kilogram de pes (DTD/kg) de ganciclovir.

El grup d'aprenentatge i el grup de validació es van comparar mitjançant una correlació lineal per a cada un dels paràmetres estudiats. Igualment, les 5 fórmules d'estimació de la funció renal es van sotmetre a una anàlisi de correlació per tal de determinar si hi havia relació estadística entre elles.

Com el ganciclovir s'elimina inalterat per l'orina pràcticament en la seva totalitat, s'espera que els paràmetres farmacocinètics ( $Cl$ ,  $T_{1/2}$  i  $AUC$ ) estiguin influenciats per la funció renal dels pacients. Per tal de determinar quina és la fórmula d'estimació de funció renal que millor expliqui la cinètica d'eliminació i exposició de ganciclovir es va realitzar una regressió lineal simple univariant al grup d'aprenentatge. El coeficient de determinació ( $R^2$ ) va permetre avaluar la capacitat predictiva de cadascuna de les fórmules. El mateix anàlisi es va portar a terme al subgrup de pacients amb IR (CKD-EPI  $<90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Complementàriament es va realitzar una regressió lineal a través de l'origen.

El model es va validar mitjançant una regressió lineal univariant entre el CI de ganciclovir estimat i calculat. El CI de ganciclovir estimat es va determinar a partir de les rectes de regressió obtingudes al grup d'aprenentatge. El CI de ganciclovir calculat es va determinar mitjançant l'equació  $CI = Kel \cdot Vd$  (Taula 6). La bondat de l'ajust es va mesurar amb el  $R^2$ . El grau d'acord entre les dues variables es va portar a terme pel mètode de Bland-Altman<sup>71</sup>. Una altra anàlisi va ser la prova de t de Student per a mostres aparellades.

L'anàlisi estadística s'ha dut a terme mitjançant la versió 15.0 del software SPSS (SPSS Inc Chicago, Illinois, USA). Per a la comparació de variables individuals, l'efecte del tractament ha estat considerat significatiu si el valor de p és igual o inferior a 0.05.

#### **4.8 ESTABLIR NOVES RECOMANACIONS DE DOSI DE GANCICLOVIR**

Degut al mecanisme d'acció del ganciclovir, que actua a nivell intracel·lular, s'espera que l'índex que millor caracteritzi la seva acció farmacològica sigui un model PK/PD basat en l'AUC. L'AUC mesura el grau d'exposició al fàrmac i per tant, la seva dosificació es basarà en mantenir aquest grau d'exposició. D'això es deriva que les recomanacions de dosificació en pacients amb IR estiguin orientades a mantenir el mateix valor d'AUC que en els subjectes amb funció renal normal.

Degut a la seva farmacocinètica lineal, l'AUC de ganciclovir està directament relacionada amb la dosi, tal i com s'indica a continuació:

$$AUC = D / CI$$

Com el ganciclovir s'elimina pràcticament inalterat a l'orina, el seu CI estarà directament relacionat amb la TFG i el CICr.

La dosi habitual de ganciclovir segons fitxa tècnica per als pacients amb funció renal normal és 5 mg/kg. Com s'espera la mateixa AUC per a tots els subjectes, tinguin o no IR, es va determinar la dosi de ganciclovir més adient per a cada estadiatge de funció renal a partir del CI de ganciclovir mitjà.

Per a l'estadiatge dels pacients es va fer servir la classificació segons les guies KDIGO<sup>43</sup> (TFG en ml/min/1.73m<sup>2</sup>: ≥90, 60-89, 45-59, 30-44 i 15-29). La funció renal va ser estimada mitjançant Cockcroft-Gault, equació estàndard per a l'ajust de dosi dels fàrmacs, i l'equació que millor expliqui la cinètica d'eliminació de ganciclovir.

Posteriorment, es va determinar l'impacte que tenen les noves recomanacions de dosi de ganciclovir respecte a les dosis recomanades per la fitxa tècnica actual<sup>9</sup> i respecte a la dosificació real que van rebre els pacients. A l'Annex 9.4 s'adjunta la fitxa tècnica del Cymevene<sup>®</sup>.

L'impacte teòric es va determinar per a valorar el grau de discrepància entre les dosis recomanades per fitxa tècnica i les noves recomanacions de ganciclovir per a cada estadiatge de funció renal.

L'impacte real es va calcular per a valorar igualment el grau de discrepància però amb la dosi real rebuda pels pacients i la dosi que haurien d'haver rebut segons fitxa tècnica i la que rebrien tenint en compte les noves recomanacions de ganciclovir per a cada estadiatge de funció renal.



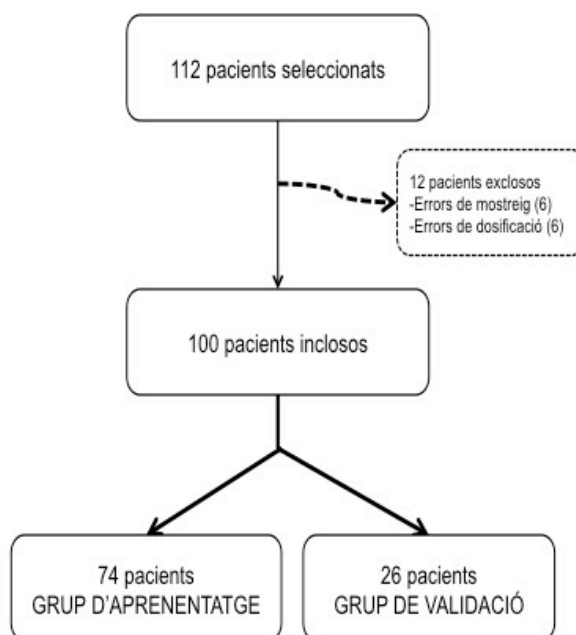
**5. RESULTATS**



## 5. RESULTATS

### 5.1 DESCRIPCIÓ DE LA POBLACIÓ

Cent dotze (112) pacients complien criteris d'inclusió i van ser seleccionats. Cent (100) pacients van ser inclosos a l'anàlisi final. Tres-quarts dels pacients (74) van rebre tractament amb ganciclovir entre 2004 i 2012, i es van analitzar dins del grup d'aprenentatge. El quart restant de pacients (26) van ser tractats entre 2013 i 2015, i es van incloure al grup de validació. Dotze (12) pacients van ser exclosos degut a que es van detectar valors analítics i/o de dosificació de ganciclovir erronis. Degut al caràcter retrospectiu de l'estudi, no es va poder descartar que no hi hagués algun error de documentació i/o transcripció en aquestes dades. A la *Figura 14* s'esquemmatitza el procés de selecció i inclusió de pacients.



*Figura 14. Selecció de pacients*

Les característiques generals de la població total es mostren a la *Taula 7*.



**Dades biodemogràfiques:**

Dels cent (100) pacients inclosos a l'estudi, seixanta-set (67) eren homes i trenta-tres (33) dones, amb una edat mitjana de 55.2 ( $\pm 14.6$ ) anys i un interval d'edats que va des de 18 a 91 anys. El pes i l'alçada mitjanes dels pacients va ser de 66.9 ( $\pm 16.0$ ) kg i 168 ( $\pm 9.2$ ) cm, respectivament, amb una BSA mitjana de 1.76 ( $\pm 0.24$ ) m<sup>2</sup> i un IMC mitjà de 23.6 ( $\pm 5.1$ ) kg/m<sup>2</sup>. No es va poder conèixer l'alçada real de 16 pacients (12 homes i 4 dones). L'alçada mitjana coneguda (84 pacients) va ser de 168 cm (172 cm pels homes i 159 cm per les dones). Quan es va incorporar l'alçada mitjana espanyola en els pacients dels que no es disposava d'aquesta dada, 173 cm pels homes i 162 per les dones, l'alçada mitjana poblacional no va variar, sent igualment de 168 cm (172 cm pels homes i 159 cm per les dones).

**Dades analítiques:**

Els pacients tenien una creatinina sèrica mitjana de 1.0 ( $\pm 0.6$ ) mg/dl, amb un interval que anava de 0.3 a 3.9 mg/dl. El valor mitjà de la resta de paràmetres analítics va ser per a la urea 70.2 ( $\pm 58.8$ ) mg/dl, albúmina 2.7 ( $\pm 0.8$ ) g/dl i bilirubina total i directa 2.1 ( $\pm 4.5$ ) i 1.3 ( $\pm 3.0$ ) mg/dl, respectivament.

**Dosificació de ganciclovir:**

La dosi mitjana de ganciclovir per kilogram de pes que van rebre els pacients va ser de 4.4 ( $\pm 1.7$ ) mg/kg, amb una mediana de 4.6 mg/kg i un interval de dosi de 1.1 a 11.3 mg/kg. La dosi total mitjana que es va administrar va ser de 285.9 ( $\pm 111.3$ ) mg amb una mediana de 300.0 mg i un interval de dosi de 75.0 mg a 900.0 mg.

A setanta-u (71) pacients se'ls hi va administrar ganciclovir cada 12 hores. Vint-i-set (27) pacients van rebre ganciclovir una vegada al dia i dos (2) pacients cada 48 hores.

La DTD/kg mitjana va ser de 7.8 ( $\pm 4.0$ ) mg/kg. Dels setanta-u (71) pacients que van rebre el fàrmac dues vegades al dia, la DTD/kg mitjana va ser de 9.5 ( $\pm 3.3$ ) mg/kg, el que es correspon amb una mediana de DTD de 600.0 mg.

**Nivells plasmàtics de ganciclovir:**

La C<sub>min</sub> mitjana de ganciclovir va ser de 1.8 (±1.4) mcg/ml amb una mediana de 1.4 (0.5-6.0) mcg/ml. La C<sub>max</sub> mitjana va ser de 8.6 (±3.6) mcg/ml i la mediana de 8.3 (2.2-20.3) mcg/ml.

**Fórmules d'estimació de la funció renal:**

El Cl<sub>Cr</sub> estimat mitjà per Cockcroft-Gault va ser de 79.6 (±36.5) ml/min. La TFG mitjana estimada va ser de 121.4 (±96.7) i de 92.3 (±36.4) ml/min/1.73m<sup>2</sup> per a MDRD4-IDMS i CKD-EPI, respectivament. Tenint en compte la BSA dels pacients, la TFG mitjana estimada va ser de 120.0 (±89.8) ml/min per a MDRD4-IDMS·BSA i de 92.4 (±35.5) ml/min per a CKD-EPI·BSA.

L'anàlisi de correlació entre les diferents fórmules va mostrar una relació estadísticament significativa (tots els casos, p =0.000), tal i com es pot observar a la *Taula 8*. Cockcroft-Gault i CKD-EPI es correlacionen una mica millor que Cockcroft-Gault i MDRD4-IDMS (R =0.853 i R =0.800, respectivament). Tenint en compte la BSA dels pacients, millora la relació de Cockcroft-Gault amb les dues fórmules, mostrant una millor relació amb CKD-EPI·BSA (R =0.951), i empitjora per a MDRD4-IDMS i CKD-EPI·BSA que mostren la pitjor relació (R =0.762). Les fórmules MDRD4-IDMS i MDRD4-IDMS·BSA mostren una bona relació (R =0.980), i CKD-EPI i CKD-EPI·BSA també (R =0.930). L'anàlisi estadística completa està detallada a l'apartat 5.1.1.

Taula 7. Característiques generals dels 100 pacients tractats amb ganciclovir endovenós

	Mitjana ± DE	Mediana (min - max)
<b>Edat</b> (anys)	55.2 ± 14.6	57.0 (18.0 – 91.0)
<b>Sexe</b> (nº, homes/dones)	67/33	
<b>Pes</b> (kg)	66.9 ± 16.0	66.0 (36.0 - 117.0)
<b>Talla</b> (cm)	168.0 ± 9.2	170.0 (149.0 - 195.0)
<b>BSA</b> (m <sup>2</sup> )	1.76 ± 0.24	1.78 (1.24 - 2.41)
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 ± 5.1	23.7 (13.3 – 44.0)
<b>Creatinina sèrica</b> (mg/dl)	1.0 ± 0.6	0.9 (0.3 – 3.9)
<b>Dosi</b> (mg/kg)	4.4 ± 1.7	4.6 (1.1 – 11.3)
<b>Dosi diària</b> (mg/kg/dia)	7.8 ± 4.0	8.1 (0.8 – 22.5)
<b>Cmin</b> (mcg/ml)	1.8 ± 1.4	1.4 (0.5 - 6.0)
<b>Cmax</b> (mcg/ml)	8.6 ± 3.6	8.3 (2.2 - 20.3)
<b>CICr Cockcroft-Gault</b> (ml/min)	79.6 ± 36.5	71.2 (16.7 – 199.2)
<b>TFG MDRD4-IDMS</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	121.4 ± 96.7	87.5 (16.6 – 742.2)
<b>TFG MDRD4-IDMS·BSA</b> (ml/min)	120.0 ± 89.8	91.1 (16.2 – 659.2)
<b>TFG CKD-EPI</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	92.3 ± 36.4	96.4 (16.4 – 205.5)
<b>TFG CKD-EPI·BSA</b> (ml/min)	92.4 ± 35.5	93.7 (16.1 – 182.5)

Taula 8. Correlació entre les diferents fórmules d'estimació de la funció renal per a la població total (N=100)

		Cockcroft-Gault	MDRD4-IDMS	MDRD4-IDMS·BSA	CKD-EPI	CKD-EPI·BSA
<b>Cockcroft-Gault</b>	<b>Correlació de Pearson</b>	1	0.800(**)	0.879(**)	0.853(**)	0.951(**)
	<b>Significació</b>		0.000	0.000	0.000	0.000
<b>MDRD4-IDMS</b>	<b>Correlació de Pearson</b>	0.800(**)	1	0.980(**)	0.849(**)	0.762(**)
	<b>Significació</b>	0.000		0.000	0.000	0.000
<b>MDRD4-IDMS·BSA</b>	<b>Correlació de Pearson</b>	0.879(**)	0.980(**)	1	0.844(**)	0.827(**)
	<b>Significació</b>	0.000	0.000		0.000	0.000
<b>CKD-EPI</b>	<b>Correlació de Pearson</b>	0.853(**)	0.849(**)	0.844(**)	1	0.930(**)
	<b>Significació</b>	0.000	0.000	0.000		0.000
<b>CKD-EPI·BSA</b>	<b>Correlació de Pearson</b>	0.951(**)	0.762(**)	0.827(**)	0.930(**)	1
	<b>Significació</b>	0.000	0.000	0.000	0.000	

\*\* La correlació és significativa al nivell 0.01

**Grups poblacionals: grup d'aprenentatge i grup de validació**

Les característiques dels pacients inclosos al grup d'aprenentatge i al grup de validació es detallen a la *Taula 9*. L'anàlisi de variància (ANOVA) entre les dues subpoblacions no va mostrar diferències estadísticament significatives per als paràmetres estudiats a excepció de la Cmax ( $p = 0.044$ ), tal i com es pot veure a la *Taula 10*. L'anàlisi estadística completa està detallada a l'apartat 5.1.2.

*Taula 9. Característiques generals dels 74 pacients del grup d'aprenentatge i dels 26 pacients del grup de validació*

	<b>Grup d'aprenentatge (mitjana ± DE)</b>	<b>Grup de validació (mitjana ± DE)</b>
<b>Edat</b> (anys)	55.5 ± 13.8	54.3 ± 16.7
<b>Sexe</b> (nº, homes/dones)	49/25	18/8
<b>Pes</b> (kg)	65.9 ± 15.8	69.9 ± 16.7
<b>Talla</b> (cm)	168.2 ± 8.9	167.4 ± 9.9
<b>BSA</b> (m <sup>2</sup> )	1.74 ± 0.23	1.79 ± 0.26
<b>Creatinina sèrica</b> (mg/dl)	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.5
<b>Dosi</b> (mg/kg)	4.5 ± 1.9	4.3 ± 1.1
<b>Dosi diària</b> (mg/kg/dia)	7.9 ± 4.3	7.3 ± 3.1
<b>Cmin</b> (mcg/ml)	1.8 ± 1.4	1.9 ± 1.6
<b>Cmax</b> (mcg/ml)	8.2 ± 3.1	9.9 ± 4.5
<b>CICr Cockcroft-Gault</b> (ml/min)	80.4 ± 37.5	77.3 ± 33.9
<b>TFG MDRD4-IDMS</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	126.4 ± 104.8	107.1 ± 68.1
<b>TFG MDRD4-IDMS·BSA</b> (ml/min)	123.9 ± 96.2	108.8 ± 68.6
<b>TFG CKD-EPI</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	94.5 ± 37.7	86.2 ± 32.5
<b>TFG CKD-EPI·BSA</b> (ml/min)	93.8 ± 35.8	88.4 ± 35.2

Taula 10. ANOVA entre les dues subpoblacions de pacients per a les característiques generals

		Suma de quadrats	gl	Mitjana quadràtica	F	Sig.
<b>Edat</b>	<b>Inter-grups</b>	29.243	1	29.243	0.137	0.712
	<b>Intra-grups</b>	20941.917	98	213.693		
	<b>Total</b>	20971.160	99			
<b>Sexe</b>	<b>Inter-grups</b>	0.017	1	0.017	0.078	0.781
	<b>Intra-grups</b>	22.093	98	0.225		
	<b>Total</b>	22.110	99			
<b>Pes</b>	<b>Inter-grups</b>	313.014	1	313.014	1.220	0.272
	<b>Intra-grups</b>	25149.235	98	256.625		
	<b>Total</b>	25462.248	99			
<b>Talla</b>	<b>Inter-grups</b>	0.001	1	0.001	0.167	0.684
	<b>Intra-grups</b>	0.829	98	0.008		
	<b>Total</b>	0.831	99			
<b>BSA</b>	<b>Inter-grups</b>	0.045	1	0.045	0.790	0.376
	<b>Intra-grups</b>	5.584	98	0.057		
	<b>Total</b>	5.629	99			
<b>Creatinina</b>	<b>Inter-grups</b>	0.051	1	0.051	0.140	0.709
	<b>Intra-grups</b>	35.482	98	0.362		
	<b>Total</b>	35.533	99			
<b>Dosi/kg</b>	<b>Inter-grups</b>	0.286	1	0.286	0.096	0.758
	<b>Intra-grups</b>	292.294	98	2.983		
	<b>Total</b>	292.580	99			
<b>DTD/kg</b>	<b>Inter-grups</b>	7.654	1	7.654	0.481	0.490
	<b>Intra-grups</b>	1559.544	98	15.914		
	<b>Total</b>	1567.197	99			
<b>Cmin</b>	<b>Inter-grups</b>	0.252	1	0.252	0.125	0.724
	<b>Intra-grups</b>	197.465	98	2.015		
	<b>Total</b>	197.717	99			
<b>Cmax</b>	<b>Inter-grups</b>	52.059	1	52.059	4.166	0.044
	<b>Intra-grups</b>	1087.142	98	12.496		
	<b>Total</b>	1139.201	99			
<b>Cockcroft-Gault</b>	<b>Inter-grups</b>	184.813	1	184.813	0.138	0.711
	<b>Intra-grups</b>	131428.975	98	1341.112		
	<b>Total</b>	131613.788	99			
<b>MDRD4-IDMS</b>	<b>Inter-grups</b>	7162.400	1	7162.400	0.764	0.384
	<b>Intra-grups</b>	918246.820	98	9369.866		
	<b>Total</b>	925409.220	99			

Taula 10. ANOVA entre les dues subpoblacions de pacients per a les característiques generals (continuació)

		Suma de quadrats	gl	Mitjana quadràtica	F	Sig.
<b>MDRD4-IDMS-BSA</b>	<b>Inter-grups</b>	4418.389	1	4418.389	0.546	0.462
	<b>Intra-grups</b>	793632.785	98	8098.294		
	<b>Total</b>	798051.174	99			
<b>CKD-EPI</b>	<b>Inter-grups</b>	1331.227	1	1331.227	1.004	0.319
	<b>Intra-grups</b>	129957.156	98	1326.093		
	<b>Total</b>	131288.383	99			
<b>CKD-EPI-BSA</b>	<b>Inter-grups</b>	566.721	1	566.721	0.447	0.505
	<b>Intra-grups</b>	124328.447	98	1268.658		
	<b>Total</b>	124895.168	99			

5.1.1 CORRELACIÓ ENTRE LES 5 FÓRMULES D'ESTIMACIÓ DE FUNCIÓ RENAL A LA POBLACIÓ GENERAL (N=100)

**Estadístics descriptivos**

	Media	Desviación típica	N
COCKCROFT-GAULT	79,6031	36,46138	100
MDRD4-IDMS	121,3654	96,68282	100
MDRD4-IDMS·BSA	119,9894	89,78376	100
CKD-EPI	92,3350	36,41628	100
CKD-EPI·BSA	92,4308	35,51855	100

**Correlaciones**

		COCKCROFT-GAULT	MDRD4-IDMS	MDRD4-IDMS·BSA	CKD-EPI	CKD-EPI·BSA
COCKCROFT-GAULT	Correlación de Pearson	1	,800(**)	,879(**)	,853(**)	,951(**)
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,000
	N	100	100	100	100	100
MDRD4-IDMS	Correlación de Pearson	,800(**)	1	,980(**)	,849(**)	,762(**)
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,000
	N	100	100	100	100	100
MDRD4-IDMS·BSA	Correlación de Pearson	,879(**)	,980(**)	1	,844(**)	,827(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,000
	N	100	100	100	100	100
CKD-EPI	Correlación de Pearson	,853(**)	,849(**)	,844(**)	1	,930(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,000
	N	100	100	100	100	100
CKD-EPI·BSA	Correlación de Pearson	,951(**)	,762(**)	,827(**)	,930(**)	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	
	N	100	100	100	100	100

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).



5.1.2 CORRELACIÓ ENTRE EL GRUP D'APRENTATGE (N=74) I EL GRUP DE VALIDACIÓ (N=26) PER ALS DIFERENTS PARÀMETRES ESTUDIATS

Paràmetres biodemogràfics

**Informe**

Serie		Edad	Sexo	Peso	Talla	BSA
Learning set	Media	55,5405	,3378	65,8973	1,6820	1,7443
	N	74	74	74	74	74
	Desv. típ.	13,82690	,47620	15,76639	,08940	,23241
Validation set	Media	54,3077	,3077	69,9308	1,6735	1,7927
	N	26	26	26	26	26
	Desv. típ.	16,71591	,47068	16,73673	,09915	,25616
Total	Media	55,2200	,3300	66,9460	1,6798	1,7569
	N	100	100	100	100	100
	Desv. típ.	14,55438	,47258	16,03728	,09160	,23844

**Tabla de ANOVA**

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad	Inter-grupos	29,243	1	29,243	,137	,712
	Intra-grupos	20941,917	98	213,693		
	Total	20971,160	99			
Sexo	Inter-grupos	,017	1	,017	,078	,781
	Intra-grupos	22,093	98	,225		
	Total	22,110	99			
Peso	Inter-grupos	313,014	1	313,014	1,220	,272
	Intra-grupos	25149,235	98	256,625		
	Total	25462,248	99			
Talla	Inter-grupos	,001	1	,001	,167	,684
	Intra-grupos	,829	98	,008		
	Total	,831	99			
BSA	Inter-grupos	,045	1	,045	,790	,376
	Intra-grupos	5,584	98	,057		
	Total	5,629	99			

Paràmetres analítics

**Informe**

Serie		Creatinina	Urea	Albumina	BT	BS
Learning set	Media	1,0297	68,2108	2,6257	1,2162	2,1886
	N	74	74	72	61	66
	Desv. típ.	,62206	55,24054	,83447	2,71463	4,73429
Validation set	Media	,9785	76,0000	2,8244	1,8100	1,7935
	N	26	26	25	17	26
	Desv. típ.	,53790	68,89296	,61481	4,03034	3,95448
Total	Media	1,0164	70,2360	2,6769	1,3456	2,0770
	N	100	100	97	78	92
	Desv. típ.	,59909	58,82555	,78558	3,02959	4,50975

BT: bilirubina total, BS: bilirubina parcial

**Tabla de ANOVA**

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Creatinina	Inter-grupos	,051	1	,051	,140	,709
	Intra-grupos	35,482	98	,362		
	Total	35,533	99			
Urea	Inter-grupos	1167,319	1	1167,319	,335	,564
	Intra-grupos	341416,791	98	3483,845		
	Total	342584,110	99			
Albúmina	Inter-grupos	,733	1	,733	1,190	,278
	Intra-grupos	58,512	95	,616		
	Total	59,245	96			
BT	Inter-grupos	4,687	1	4,687	,507	,478
	Intra-grupos	702,050	76	9,237		
	Total	706,737	77			
BS	Inter-grupos	2,913	1	2,913	,142	,707
	Intra-grupos	1847,828	90	20,531		
	Total	1850,741	91			

BT: bilirubina total, BS: bilirubina parcial

Dosi i nivells plasmàtics (Cmin i Cmax) de ganciclovir

**Informe**

Serie		Dosis/kg	DTD/kg	DTD	Cmin	Cmax
Learning set	Media	4,4546	7,9415	499,0541	1,7841	8,1942
	N	74	74	74	74	74
	Desv. típ.	1,88827	4,26256	263,42148	1,36133	3,14744
Validation set	Media	4,3327	7,3108	501,5385	1,8985	9,9413
	N	26	26	26	26	26
	Desv. típ.	1,13149	3,05401	234,67326	1,57710	4,48851
Total	Media	4,4229	7,7775	499,7000	1,8138	8,6457
	N	100	100	100	100	100
	Desv. típ.	1,71911	3,97873	255,09834	1,41320	3,59798

**Tabla de ANOVA**

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Dosis/kg	Inter-grupos	,286	1	,286	,096	,758
	Intra-grupos	292,294	98	2,983		
	Total	292,580	99			
DTD/kg	Inter-grupos	7,654	1	7,654	,481	,490
	Intra-grupos	1559,544	98	15,914		
	Total	1567,197	99			
DTD	Inter-grupos	118,755	1	118,755	,002	,966
	Intra-grupos	6442322,245	98	65737,982		
	Total	6442441,000	99			
Cmin	Inter-grupos	,252	1	,252	,125	,724
	Intra-grupos	197,465	98	2,015		
	Total	197,717	99			
Cmax	Inter-grupos	52,059	1	52,059	4,166	,044
	Intra-grupos	1087,142	98	12,496		
	Total	1139,201	99			

Paràmetres farmacocinètics estimats de ganciclovir

**Informe**

Serie		C <sub>0</sub>	Kel	Cl	T <sub>1/2</sub>
Learning set	Media	5,7449	,1075	2,0155	11,3586
	N	74	74	74	74
	Desv. típ.	2,12764	,07008	1,31267	11,05917
Validation set	Media	5,7523	,1099	2,0588	11,7658
	N	26	26	26	26
	Desv. típ.	1,61161	,08111	1,52122	10,80518
Total	Media	5,7468	,1081	2,0268	11,4645
	N	100	100	100	100
	Desv. típ.	1,99847	,07269	1,36210	10,94074

**Tabla de ANOVA**

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
C <sub>0</sub>	Inter-grupos	,001	1	,001	,000	,987
	Intra-grupos	395,393	98	4,035		
	Total	395,394	99			
Kel	Inter-grupos	,000	1	,000	,021	,885
	Intra-grupos	,523	98	,005		
	Total	,523	99			
Cl	Inter-grupos	,036	1	,036	,019	,890
	Intra-grupos	183,639	98	1,874		
	Total	183,675	99			
T <sub>1/2</sub>	Inter-grupos	3,189	1	3,189	,026	,871
	Intra-grupos	11847,080	98	120,889		
	Total	11850,269	99			

**Informe**

Serie		AUC	AUC 24h
Learning set	Media	88,9359	134,8086
	N	74	74
	Desv. típ.	76,60046	101,32037
Validation set	Media	103,9642	143,8708
	N	26	26
	Desv. típ.	104,00136	112,33105
Total	Media	92,8433	137,1648
	N	100	100
	Desv. típ.	84,27285	103,78889

**Tabla de ANOVA**

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
AUC	Inter-grupos	4345,341	1	4345,341	,609	,437
	Intra-grupos	698744,082	98	7130,042		
	Total	703089,423	99			
AUC 24h	Inter-grupos	1580,028	1	1580,028	,145	,704
	Intra-grupos	1064861,275	98	10865,931		
	Total	1066441,302	99			

Fórmules d'estimació de la funció renal

**Informe**

Serie		Cockcroft-Gault	MDRD4-IDMS	MDRD4-IDMS·BSA	CKD-EPI	CKD-EPI·BSA
Learning set	Media	80,4089	126,3819	123,9295	94,4977	93,8419
	N	74	74	74	74	74
	Desv. típ.	37,49564	104,8280 1	96,23597	37,65838	35,76885
Validation set	Media	77,3096	107,0877	108,7754	86,1796	88,4146
	N	26	26	26	26	26
	Desv. típ.	33,93911	68,13407	68,57210	32,51579	35,17470
Total	Media	79,6031	121,3654	119,9894	92,3350	92,4308
	N	100	100	100	100	100
	Desv. típ.	36,46138	96,68282	89,78376	36,41628	35,51855

**Tabla de ANOVA**

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Cockcroft-Gault	Inter-grupos	184,813	1	184,813	,138	,711
	Intra-grupos	131428,975	98	1341,112		
	Total	131613,788	99			
MDRD4-IDMS	Inter-grupos	7162,400	1	7162,400	,764	,384
	Intra-grupos	918246,820	98	9369,866		
	Total	925409,220	99			
MDRD4-IDMS·BSA	Inter-grupos	4418,389	1	4418,389	,546	,462
	Intra-grupos	793632,785	98	8098,294		
	Total	798051,174	99			
CKD-EPI	Inter-grupos	1331,227	1	1331,227	1,004	,319
	Intra-grupos	129957,156	98	1326,093		
	Total	131288,383	99			
CKD-EPI·BSA	Inter-grupos	566,721	1	566,721	,447	,505
	Intra-grupos	124328,447	98	1268,658		
	Total	124895,168	99			

## 5.2 CATEGORIZACIÓ DE LA POBLACIÓ SEGONS LA FUNCIO RENAL. DIFERÈNCIES ENTRE ELS ESTIMADORS.

Es va determinar la funció renal mitjançant les 5 fórmules d'estimació i els pacients van ser estratificats segons l'edat (<65 versus ≥65 anys), el sexe (homes versus dones) i l'IMC (<25 versus ≥25 kg/m<sup>2</sup>). A la *Taula 11* s'especifiquen els valors de funció renal per la població total i per cada un dels subgrups. L'anàlisi estadística completa està detallada a l'apartat 5.2.1.

### **Població total:**

L'estimació de la funció renal més baixa la va donar Cockcroft-Gault 79.6 (±36.5) ml/min i la més alta MDRD4-IDMS 121.4 (±96.7) ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Les fórmules normalitzades per BSA i la seves respectives fórmules sense normalitzar van donar valors de funció renal semblants [MDRD4-IDMS·BSA 120.0 (±89.8) ml/min, CKD-EPI 92.3 (±36.4) ml/min/1.73m<sup>2</sup> i CKD-EPI·BSA 92.4 (±35.5) ml/min]. MDRD va mostrar la distribució més asimètrica [MDRD4-IDMS mitjana: 121.4 (±96.7), mediana: 87.5 (97.2) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; MDRD4-IDMS·BSA mitjana: 120 (±89.8), mediana: 91.1 (91.0) ml/min]. Cockcroft-Gault, CKD-EPI i CKD-EPI·BSA van presentar una distribució més simètrica [Cockcroft-Gault mitjana: 79.6 (±36.5), mediana: 71.2 (49.0) ml/min; CKD-EPI mitjana: 92.3 (±36.4), mediana: 96.4 (52.1) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; CKD-EPI·BSA mitjana: 92.4 (±35.5), mediana: 93.7 (50.8) ml/min].

### **Edat:**

A l'estratificar la població per grups d'edat, 77 pacients tenien una edat inferior als 65 anys i 23 pacients eren igual o més grans de 65 anys.

Cockcroft-Gault va donar l'estimació de la funció renal més baixa tant als subjectes menors de 65 anys [86.5 (±36.9) ml/min] com als més grans de 65 anys [56.7 (±23.8) ml/min], front a MDRD4-IDMS que va donar les estimacions més altes [<65 anys 131.3 (±103.8) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; ≥65 anys 88.1 (±58.1) ml/min/1.73m<sup>2</sup>]. Hi va haver poca diferència entre MDRD4-IDMS i MDRD4-IDMS·BSA [<65 anys 129.0 (±96.2) ml/min; ≥65 anys 89.7 (±55.5) ml/min]. Igualment, les diferències van ser mínimes entre CKD-EPI i CKD-EPI·BSA [<65 anys CKD-EPI 99.1 (±35.9) ml/min/1.73m<sup>2</sup> i CKD-EPI·BSA

98.6 ( $\pm 34.9$ ) ml/min;  $\geq 65$  anys CKD-EPI 69.5 ( $\pm 28.6$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup> i CKD-EPI·BSA 71.9 ( $\pm 29.9$ ) ml/min].

MDRD va mostrar la distribució més asimètrica tant en els més joves de 65 anys [MDRD4-IDMS mitjana: 131.3 ( $\pm 103.8$ ), mediana: 92.9 (104.5) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; MDRD4-IDMS·BSA mitjana: 129.0 ( $\pm 96.2$ ), mediana: 98.6 (109.8) ml/min] com en els més grans de 65 [MDRD4-IDMS mitjana: 88.1 ( $\pm 58.1$ ), mediana: 65.6 (101.0) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; MDRD4-IDMS·BSA mitjana: 89.7 ( $\pm 55.5$ ), mediana: 70.0 (93.5) ml/min]. Per contra, Cockcroft-Gault, CKD-EPI i CKD-EPI·BSA van tenir una distribució bastant simètrica en els dos grups d'edat [ $<65$  anys\_Cockcroft-Gault: 86.5 ( $\pm 36.9$ ), mediana: 86.0 (50.2) ml/min; CKD-EPI mitjana: 99.1 ( $\pm 35.9$ ), mediana: 101.0 (189.1) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; CKD-EPI·BSA mitjana: 98.6 ( $\pm 34.9$ ), mediana: 103.2 (50.1) ml/min;  $\geq 65$  anys\_Cockcroft-Gault mitjana: 56.7 ( $\pm 23.8$ ), mediana: 51.2 (31.0) ml/min; CKD-EPI mitjana: 69.5 ( $\pm 28.6$ ), mediana: 68.1 (55.3) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; CKD-EPI·BSA mitjana: 71.9 ( $\pm 29.9$ ), mediana: 70.8 (52.8) ml/min].

### Sexe:

Dels 100 pacients inclosos a l'estudi, 67 eren homes i 33 dones.

Cockcroft-Gault va donar les estimacions de funció renal més baixes tant pels homes [81.0 ( $\pm 35.5$ ) ml/min] com per les dones [76.8 ( $\pm 38.8$ ) ml/min], mentre que MDRD4-IDMS i MDRD4-IDMS·BSA van donar les més altes [homes 112.0 ( $\pm 72.1$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup> i 116.4 ( $\pm 73.7$ ) ml/min; dones 140.3 ( $\pm 132.8$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup> i 127.2 ( $\pm 116.9$ ) ml/min, respectivament]. Hi va haver poca diferència entre les fórmules MDRD4-IDMS i MDRD4-IDMS·BSA i entre CKD-EPI [homes 91.1 ( $\pm 33.9$ ); dones 94.9 ( $\pm 41.4$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup>] i CKD-EPI·BSA [homes 95.0 ( $\pm 35.2$ ); dones 87.1 ( $\pm 36.0$ ) ml/min].

MDRD va mostrar la distribució més asimètrica tant en els homes [MDRD4-IDMS mitjana: 112 ( $\pm 72.1$ ), mediana: 87.2 (80.3) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; MDRD4-IDMS·BSA mitjana: 116.4 ( $\pm 73.7$ ), mediana: 91.6 (78.1) ml/min] com en les dones [MDRD4-IDMS mitjana: 140.3 ( $\pm 132.8$ ), mediana: 111.8 (137.1) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; MDRD4-IDMS·BSA mitjana: 127.2 ( $\pm 116.9$ ), mediana: 89.8 (114.8) ml/min]. Per contra, Cockcroft-Gault, CKD-EPI i CKD-EPI·BSA van tenir una distribució bastant simètrica en els dos sexes [homes\_Cockcroft-Gault: 81.0 ( $\pm 35.5$ ), mediana: 77.3 (49.0) ml/min; CKD-EPI mitjana: 91.1 ( $\pm 33.9$ ), mediana: 96.2 (43.8) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; CKD-EPI·BSA mitjana: 95.0 ( $\pm 35.2$ ),



mediana: 98.3 (46.8) ml/min; dones\_Cockcroft-Gault mitjana: 76.8 ( $\pm 38.8$ ), mediana: 70.4 (47.6) ml/min; CKD-EPI mitjana: 94.9 ( $\pm 41.4$ ), mediana: 97.3 (62.6) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; CKD-EPI·BSA mitjana: 87.1 ( $\pm 36.0$ ), mediana: 79.7 (49.9) ml/min].

### IMC:

Quan es va estratificar la població per el seu IMC, 59 pacients tenien un IMC inferior a 25 kg/m<sup>2</sup> i 41 pacients tenien un IMC igual o superior a 25 kg/m<sup>2</sup>.

Pels pacients més primers (IMC <25 kg/m<sup>2</sup>), Cockcroft-Gault va donar l'estimació de la funció renal més baixa [77.7 ( $\pm 38.0$ ) ml/min] i MDRD4-IDMS la més alta [139.3 ( $\pm 111.3$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup>]. En els pacients més corpulents (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), CKD-EPI va donar l'estimació de la funció renal més baixa [80.9 ( $\pm 32.2$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup>], encara que molt pròxima a Cockcroft-Gault [82.4 ( $\pm 34.4$ ) ml/min], i MDRD4-IDMS·BSA les més altes [106.3 ( $\pm 68.3$ ) ml/min].

MDRD4-IDMS·BSA [129.5 ( $\pm 101.6$ ) ml/min] i CKD-EPI·BSA [93.6 ( $\pm 35.5$ ) ml/min] van donar estimacions de funció renal més baixes que les respectives fórmules normalitzades per BSA [MDRD4-IDMS 139.3 ( $\pm 111.3$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; CKD-EPI 100.3 ( $\pm 37.3$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup>] en els pacients amb un IMC <25 kg/m<sup>2</sup>. Pels pacients amb un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> va succeir el contrari, van donar estimacions més altes [MDRD4-IDMS·BSA 106.3 ( $\pm 68.3$ ) ml/min, MDRD4-IDMS 95.5 ( $\pm 63.4$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; CKD-EPI·BSA 90.7 ( $\pm 35.9$ ) ml/min, CKD-EPI 80.9 ( $\pm 32.2$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup>].

Com a la resta de subgrups, MDRD4-IDMS i MDRD4-IDMS·BSA van mostrar la distribució més asimètrica tant en les persones més primes com en les més corpulentes [IMC <25 kg/m<sup>2</sup>\_MDRD4-IDMS mitjana: 139.3 ( $\pm 111.3$ ), mediana: 105.0 (111.4) ml/min/1.73m<sup>2</sup> i MDRD4-IDMS·BSA mitjana: 129.5 ( $\pm 101.6$ ), mediana: 97.7 (107.9) ml/min; IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>\_MDRD4-IDMS mitjana: 95.5 ( $\pm 63.4$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup>, mediana: 76.7 (71.0) i MDRD4-IDMS·BSA mitjana: 106.3 ( $\pm 68.3$ ), mediana: 88.0 (76.8) ml/min]. La distribució més simètrica va ser per CKD-EPI [IMC <25 kg/m<sup>2</sup>\_mitjana: 100.3 ( $\pm 37.3$ ), mediana: 101.4 (49.8) ml/min/1.73m<sup>2</sup>; IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>\_ mitjana: 80.9 ( $\pm 32.2$ ), mediana: 80.8 (52.4) ml/min/1.73m<sup>2</sup>].

Cockcroft-Gault va donar les estimacions de funció renal més baixes tant a la població general com als subgrups estudiats, a excepció dels pacients amb un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>

que CKD-EPI va donar una estimació de la funció renal lleugerament inferior. MDRD va donar les estimacions més altes en tots els casos i va mostrar també una distribució més asimètrica. Tant Cockcroft-Gault com CKD-EPI i CKD-EPI·BSA van tenir una distribució bastant simètrica.

Taula 11. Estimació de la funció renal i estratificació segons edat, sexe i IMC a la població general (N=100)

	<b>CICr Cockcroft- Gault</b> (ml/min)	<b>TFG MDRD4-IMDS</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	<b>TFG MDRD4- IMDS·BSA</b> (ml/min)	<b>TFG CKD-EPI</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	<b>TFG CKD- EPI·BSA</b> (ml/min)
<b>Població total</b>					
Mitjana ± DE	79.6 ± 36.5	121.4 ± 96.7	120.0 ± 89.8	92.3 ± 36.4	92.4 ± 35.5
Mediana (RIQ)	71.2 (49.0)	87.5 (97.2)	91.1 (91.0)	96.4 (52.1)	93.7 (50.8)
<b>Edat</b>					
<b>&lt;65 anys (N=77)</b>					
Mitjana ± DE	86.5 ± 36.9	131.3 ± 103.8	129.0 ± 96.2	99.1 ± 35.9	98.6 ± 34.9
Mediana (RIQ)	86.0 (50.2)	92.9 (104.5)	98.6 (109.8)	101.0 (189.1)	103.2 (50.1)
<b>≥65 anys (N=23)</b>					
Mitjana ± DE	56.7 ± 23.8	88.1 ± 58.1	89.7 ± 55.5	69.5 ± 28.6	71.9 ± 29.9
Mediana (RIQ)	51.2 (31.0)	65.6 (101.0)	70.0 (93.5)	68.1 (55.3)	70.8 (52.8)
<b>Sexe</b>					
<b>Homes (N=67)</b>					
Mitjana ± DE	81.0 ± 35.5	112.0 ± 72.1	116.4 ± 73.7	91.1 ± 33.9	95.0 ± 35.2
Mediana (RIQ)	77.3 (49.0)	87.2 (80.3)	91.6 (78.1)	96.2 (43.8)	98.3 (46.8)
<b>Dones (N=33)</b>					
Mitjana ± DE	76.8 ± 38.8	140.3 ± 132.8	127.2 ± 116.9	94.9 ± 41.4	87.1 ± 36.0
Mediana (RIQ)	70.4 (47.6)	111.8 (137.1)	89.8 (114.8)	97.3 (62.6)	79.7 (49.9)
<b>IMC</b>					
<b>&lt;25 kg/m<sup>2</sup> (N=59)</b>					
Mitjana ± DE	77.7 ± 38.0	139.3 ± 111.3	129.5 ± 101.6	100.3 ± 37.3	93.6 ± 35.5
Mediana (RIQ)	71.1 (50.0)	105.0 (111.4)	97.7 (107.9)	101.4 (49.8)	98.2 (46.0)
<b>≥25 kg/m<sup>2</sup> (N=41)</b>					
Mitjana ± DE	82.4 ± 34.4	95.5 ± 63.4	106.3 ± 68.3	80.9 ± 32.2	90.7 ± 35.9
Mediana (RIQ)	73.6 (50.9)	76.7 (71.0)	88.0 (76.8)	80.8 (52.4)	93.4 (61.2)

**Diferències entre els estimadors de funció renal:**

La diferència d'estimar la funció renal entre Cockcroft-Gault, fórmula referent per a l'ajust de dosi del ganciclovir, i la resta de fórmules es resumeix a la *Taula 12*. En percentatge, les diferències mitjanes respecte a Cockcroft-Gault són per a MDRD4-IDMS d'un 45%, per a MDRD4-IDMS·BSA d'un 41%, per a CKD-EPI d'un 22% i per CKD-EPI·BSA d'un 20%.

Les majors diferències es troben amb el MDRD4-IDMS, especialment pel subgrup de dones [63.6 ( $\pm$ 103.2)] i d'IMC <25 kg/m<sup>2</sup> [61.6 ( $\pm$ 81.4)]. En el subgrup amb IMC  $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup> es troben les diferències més petites [13.2 ( $\pm$ 38.0)]. MDRD4-IDMS·BSA dona unes diferències respecte a Cockcroft-Gault bastant semblants que MDRD4-IDMS. En els subgrups de dones [50.4 ( $\pm$ 85.0)] i d'IMC <25 kg/m<sup>2</sup> [51.9 ( $\pm$ 69.0)] es troben les diferències més elevades, però inferiors que MDRD4-IDMS. En el subgrup d'IMC  $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup> [23.9 ( $\pm$ 40.4)] les diferències són les més baixes.

CKD-EPI i CKD-EPI·BSA donen les diferències respecte a Cockcroft-Gault més petites. Les diferències més altes amb CKD-EPI es troben pels subgrups de dones [18.1 ( $\pm$ 22.6)] i d'IMC <25 kg/m<sup>2</sup> [22.6 ( $\pm$ 17.6)] i les més baixes en els pacients amb IMC  $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup> [-1.4 ( $\pm$ 12.9)], on CKD-EPI dona valors més petits de funció renal que Cockcroft-Gault. Les diferències entre CKD-EPI·BSA i Cockcroft-Gault són bastant semblants que amb CKD-EPI. En els subgrups de dones [10.4 ( $\pm$ 12.5)] i d'IMC <25 kg/m<sup>2</sup> [16.0 ( $\pm$ 10.6)], les diferències entre CKD-EPI·BSA i Cockcroft-Gault són menors que amb CKD-EPI. Per contra, pel subgrup de pacients amb IMC  $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup> [8.3 ( $\pm$ 11.0)] les diferències entre CKD-EPI·BSA i Cockcroft-Gault són majors que amb CKD-EPI, però igualment és el subgrup on les diferències són les més petites.

L'anàlisi estadística completa està detallada a l'apartat 5.2.2.

Taula 12. Diferències en l'estimació de la funció renal entre Cockcroft-Gault i la resta d'estimadors, i estratificació segons edat, sexe i IMC a la població general (N=100)

	Diferència MDRD4-IMDS i Cockcroft-Gault	Diferència MDRD4-IMDS·BSA i Cockcroft-Gault	Diferència CKD-EPI i Cockcroft-Gault	Diferència CKD-EPI·BSA i Cockcroft-Gault
<b>Població total (%)</b>				
Mitjana ± DE	44.6 ± 62.5	41.0 ± 45.4	21.5 ± 34.0	19.6 ± 19.2
Mediana (RIQ)	32.5 (68.6)	30.0 (55.8)	17.2 (35.6)	18.0 (23.9)
<b>Població total</b>				
Mitjana ± DE	41.8 ± 71.0	40.4 ± 60.3	12.7 ± 19.7	12.8 ± 11.4
Mediana (RIQ)	22.4 (61.1)	20.4 (54.4)	12.0 (27.0)	13.9 (16.5)
<b>Edat</b>				
<b>&lt;65 anys (N=77)</b>				
Mitjana ± DE	44.8 ± 76.9	42.6 ± 65.6	12.7 ± 20.4	12.1 ± 11.3
Mediana (RIQ)	24.2 (64.5)	18.8 (53.4)	11.2 (27.1)	12.4 (15.2)
<b>≥65 anys (N=23)</b>				
Mitjana ± DE	31.5 ± 45.7	33.0 ± 37.8	12.9 ± 17.8	15.2 ± 11.5
Mediana (RIQ)	15.8 (60.8)	20.6 (56.5)	12.8 (26.3)	19.2 (21.4)
<b>Sexe</b>				
<b>Homes (N=67)</b>				
Mitjana ± DE	31.0 ± 45.1	35.4 ± 43.3	10.1 ± 17.8	14.0 ± 10.6
Mediana (RIQ)	15.8 (51.5)	18.8 (47.7)	9.5 (23.2)	14.5 (17.2)
<b>Dones (N=33)</b>				
Mitjana ± DE	63.6 ± 103.2	50.4 ± 85.0	18.1 ± 22.6	10.4 ± 12.5
Mediana (RIQ)	36.9 (86.7)	25.5 (73.1)	18.3 (31.6)	12.9 (19.2)
<b>IMC</b>				
<b>&lt;25 kg/m<sup>2</sup> (N=59)</b>				
Mitjana ± DE	61.6 ± 81.4	51.9 ± 69.0	22.6 ± 17.6	16.0 ± 10.6
Mediana (RIQ)	37.0 (64.6)	30.7 (60.6)	22.8 (21.0)	17.9 (13.4)
<b>≥25 kg/m<sup>2</sup> (N=41)</b>				
Mitjana ± DE	13.2 ± 38.0	23.9 ± 40.4	-1.4 ± 12.9	8.3 ± 11.0
Mediana (RIQ)	0.5 (33.4)	7.9 (34.1)	-0.9 (18.8)	9.8 (16.3)

A la *Figura 15* es representen els diagrames de caixes i bigotis de les diferències entre els estimadors de funció renal i Cockcroft-Gault per a la població total. A les *Figures 16, 17 i 18* es representen els diagrames de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS i Cockcroft-Gault pels subgrups d'edat, sexe i IMC, respectivament. A les *Figures 19, 20 i 21* entre MDRD4-IDMS·BSA i Cockcroft-Gault, a les *Figures 22, 23 i 24* entre CKD-EPI i Cockcroft-Gault, i a les *Figures 25, 26 i 27* entre CKD-EPI·BSA i Cockcroft-Gault.

Per a la població total (*Figura 15*), la diferència entre MDRD4 i Cockcroft-Gault mostra una major asimetria que per CKD-EPI i CKD-EPI·BSA. Aquesta asimetria es manté pels subgrups d'edat, sexe i IMC (*Figures 16-21*), especialment per les persones de menys de 65 anys, dones i primes, acumulant un total de 15 valors atípics i/o extrems. Les diferències entre CKD-EPI i CKD-EPI·BSA respecte a Cockcroft-Gault són més simètriques amb 1 valor atípic per a CKD-EPI i 2 per a CKD-EPI·BSA (*Figures 22-27*). Al revisar les característiques biodemogràfiques i analítiques d'aquest pacients que donen valors anòmals, es va observar que tots ells tenien valors de TFG per MDRD4-IDMS altíssimes ( $\geq 200$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>), associada principalment a una creatinina sèrica molt baixa ( $\leq 0.6$  mg/dl).

Per exemple, el pacient número 61 que va sortir com valor extrem per les diferències entre MDRD4 i Cockcroft-Gault i com valor atípic per CKD-EPI·BSA, tenia una TFG per MDRD4-IDMS de 742.20 ml/min/1.73m<sup>2</sup> i una creatinina sèrica de 0.12 mg/dl. El seu CICr era de 199.22 ml/min. Igualment, el pacient 24, únic que va sortir com valor atípic per a les diferències entre CKD-EPI i Cockcroft-Gault en els subgrups d'edat i IMC, es tractava d'una dona jove (19 anys), molt prima (BSA 1.24m<sup>2</sup>, IMC 15 kg/m<sup>2</sup>), amb una creatinina sèrica baixa (0.31 mg/dl) i una TFG normalitzada per BSA de 164.93 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Cal tenir en compte que aquesta pacient no va sortir com valor atípic per CKD-EPI·BSA, ja que al tenir en compte la seva mida corporal, la TFG va ser de 118.55 ml/min, molt semblant que l'estimació per Cockcroft-Gault (CICr = 100.83 ml/min).

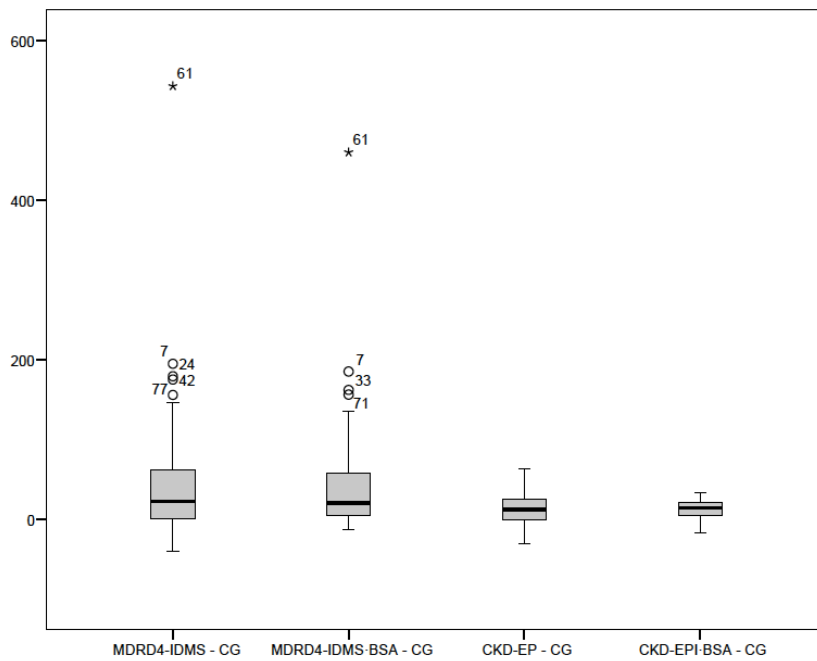


Figura 15. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre els estimadors de funció renal i Cockcroft-Gault per a la població total

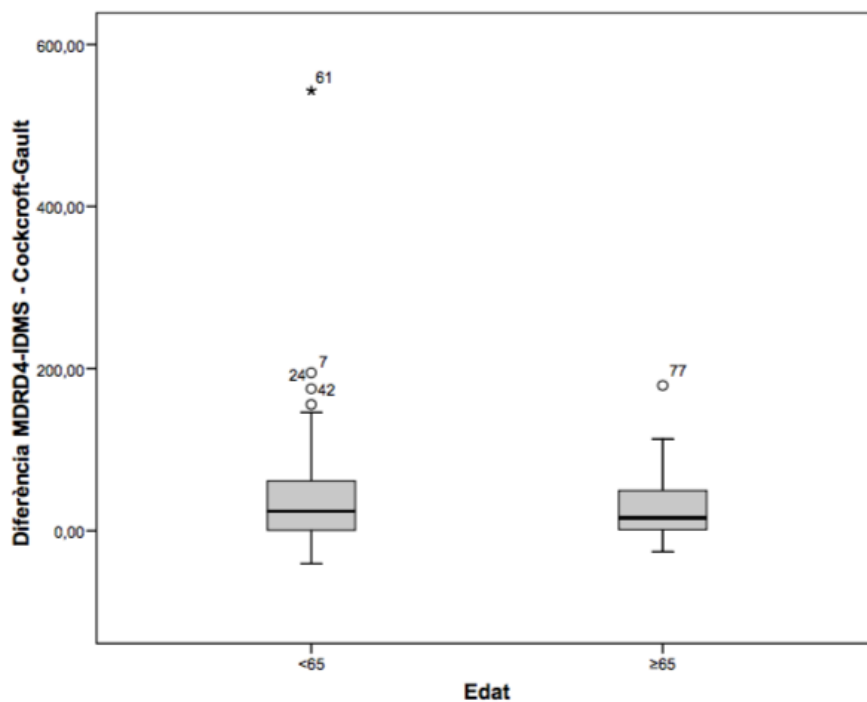


Figura 16. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per edats (anys)

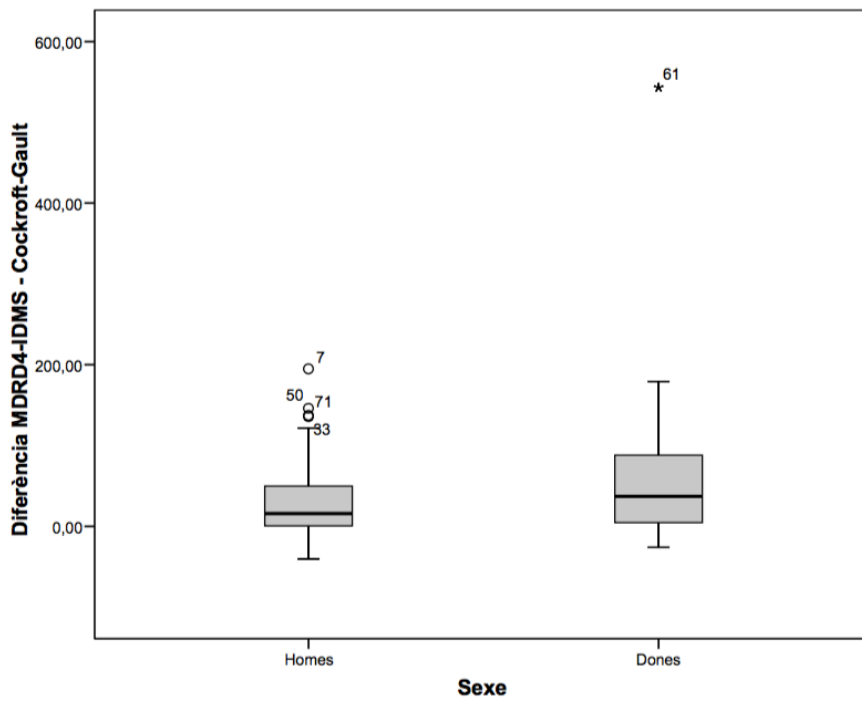


Figura 17. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per sexes

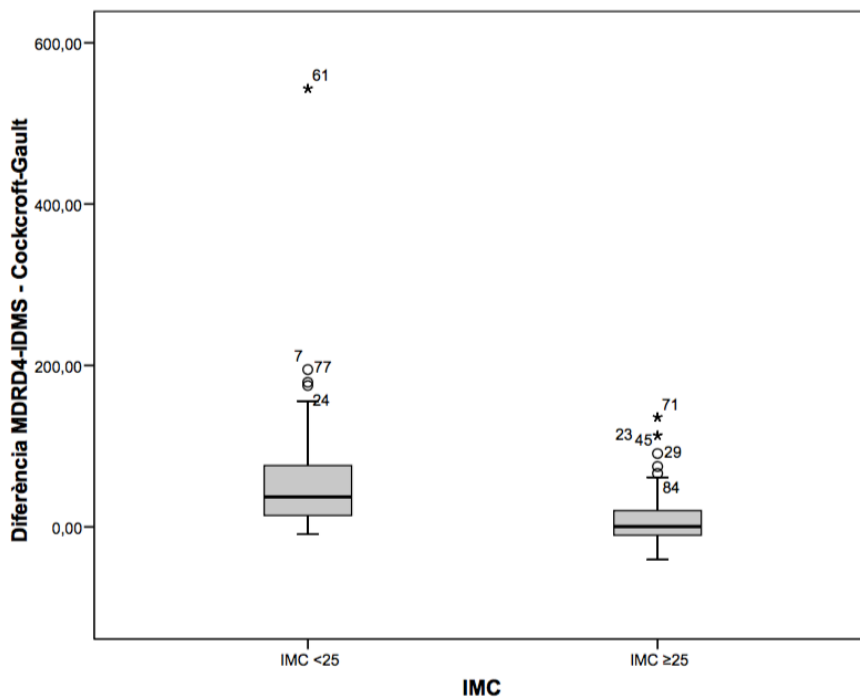


Figura 18. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )



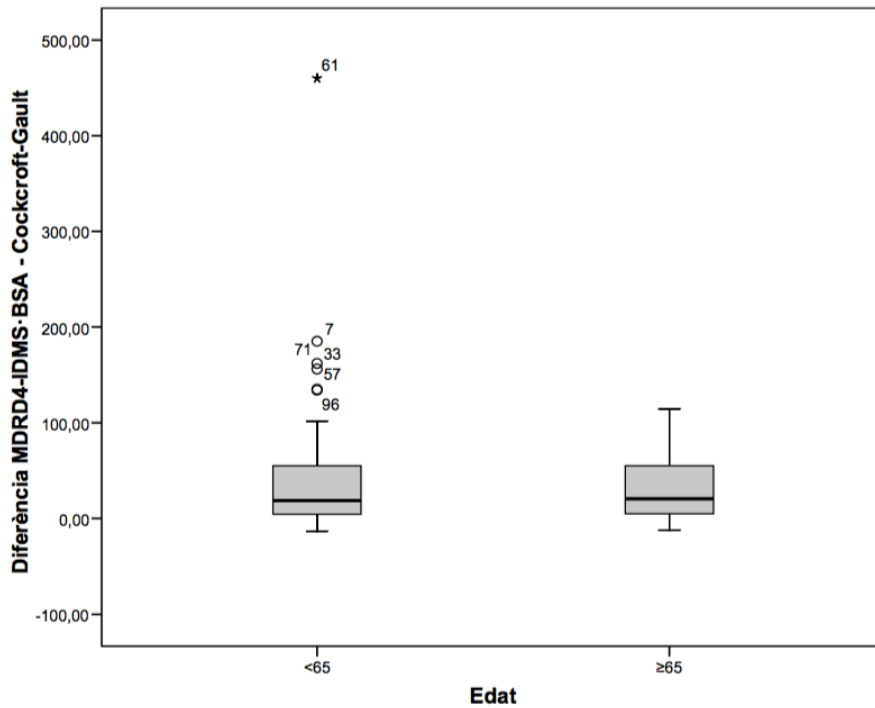


Figura 19. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per edats (anys)

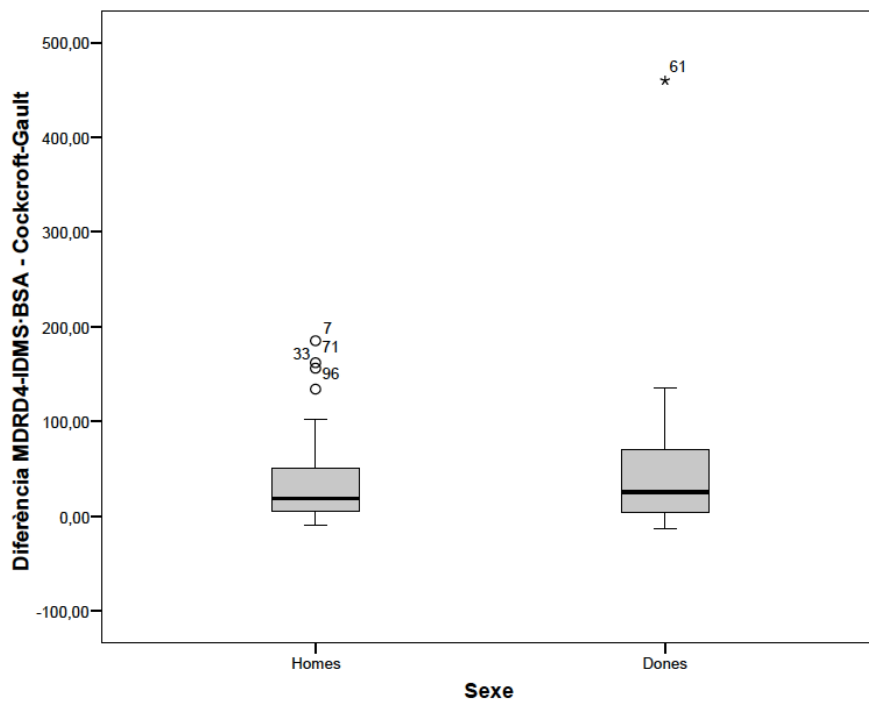


Figura 20. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per sexes

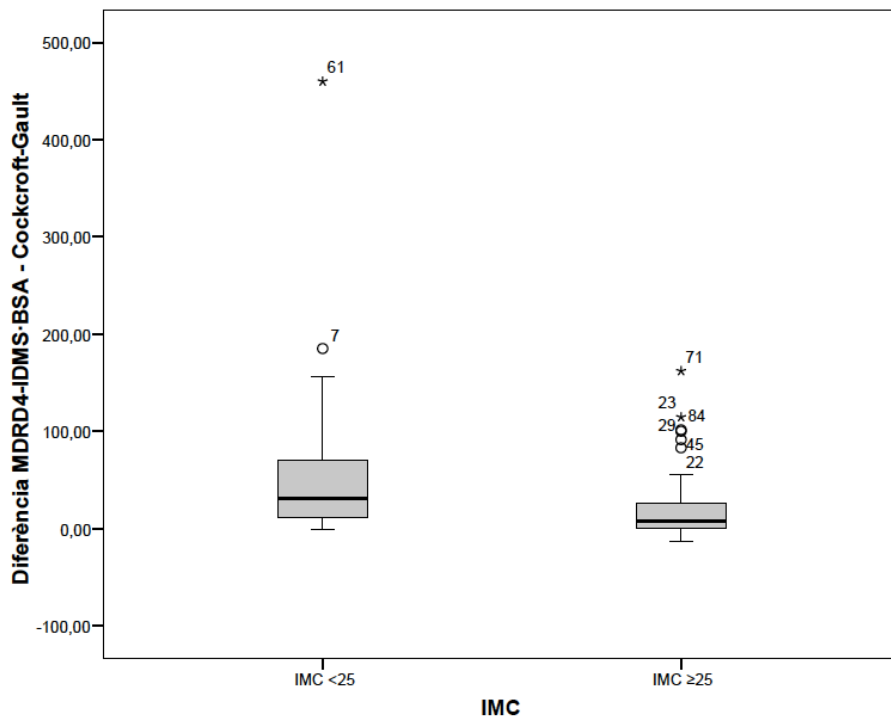


Figura 21. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre MDRD4-IDMS·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )

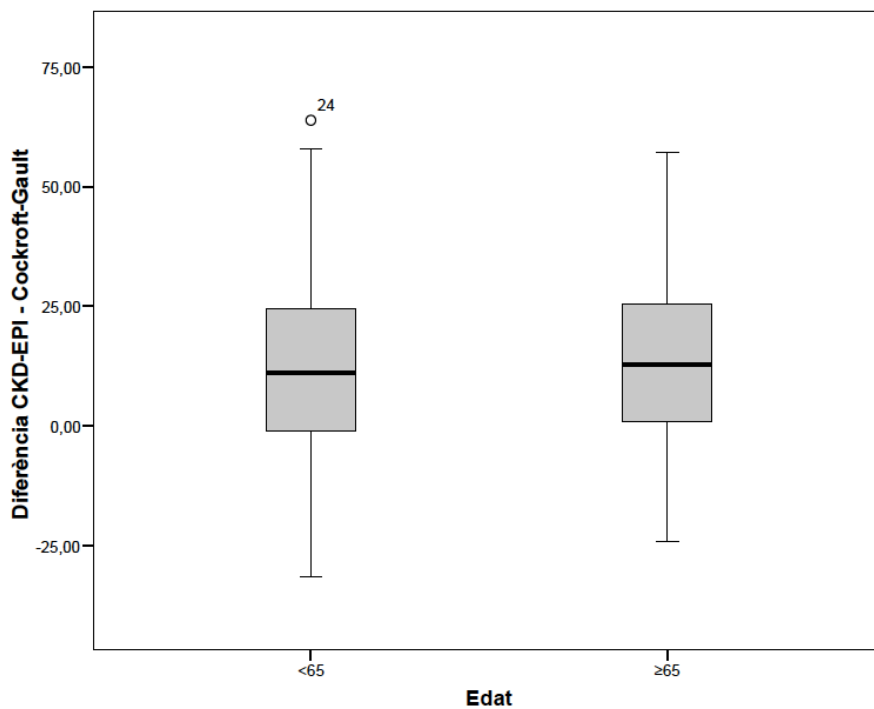


Figura 22. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per edats (anys)

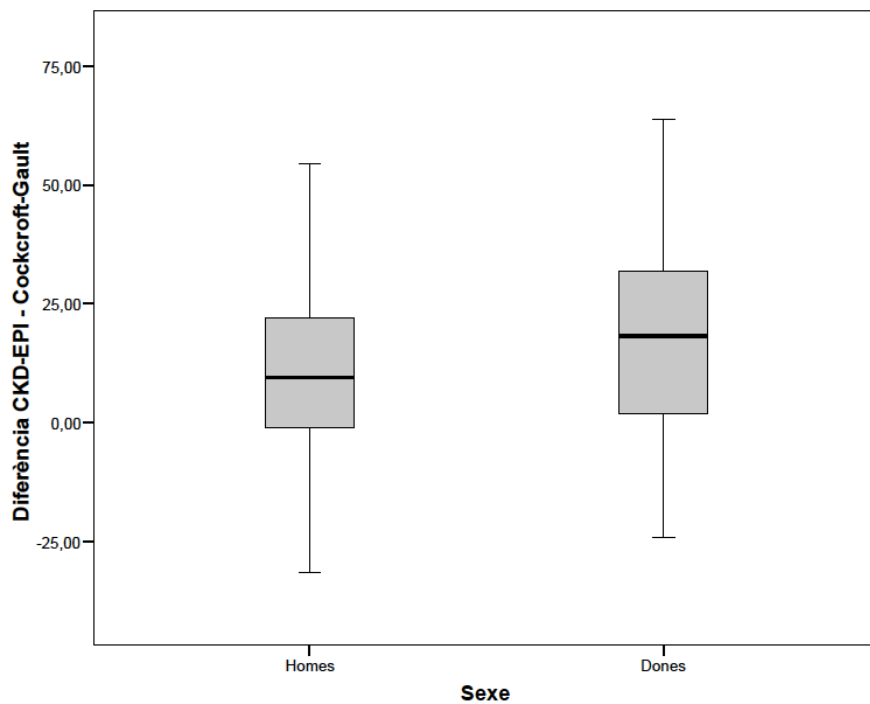


Figura 23. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per sexes

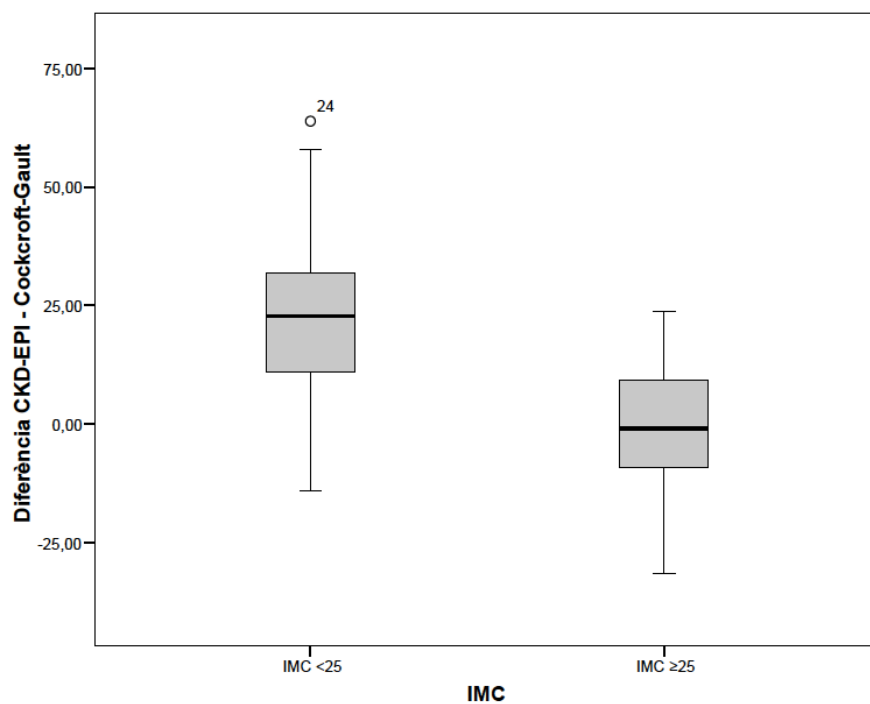


Figura 24. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )

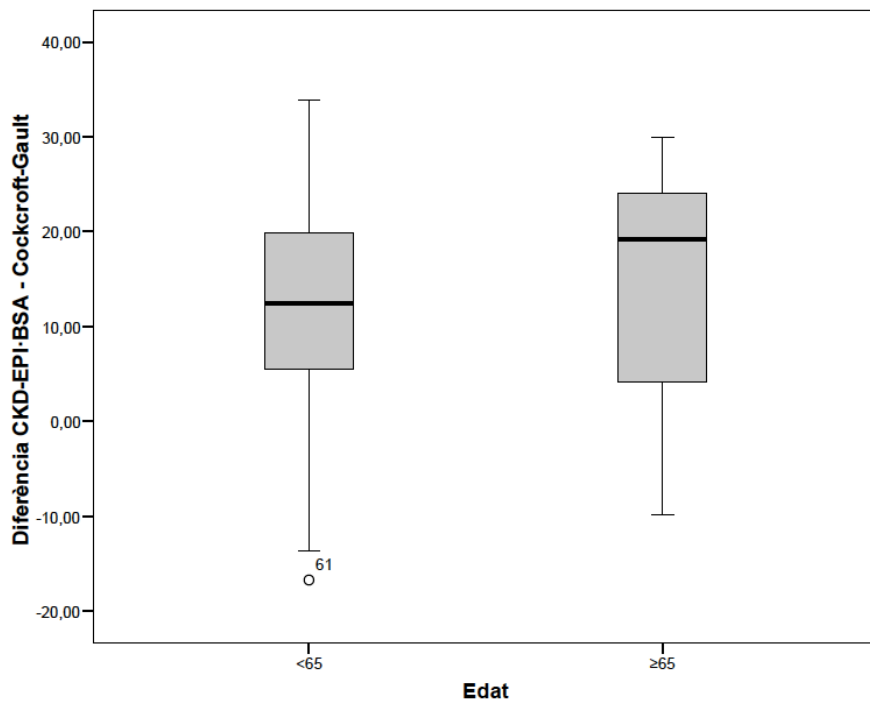


Figura 25. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per edats (anys)

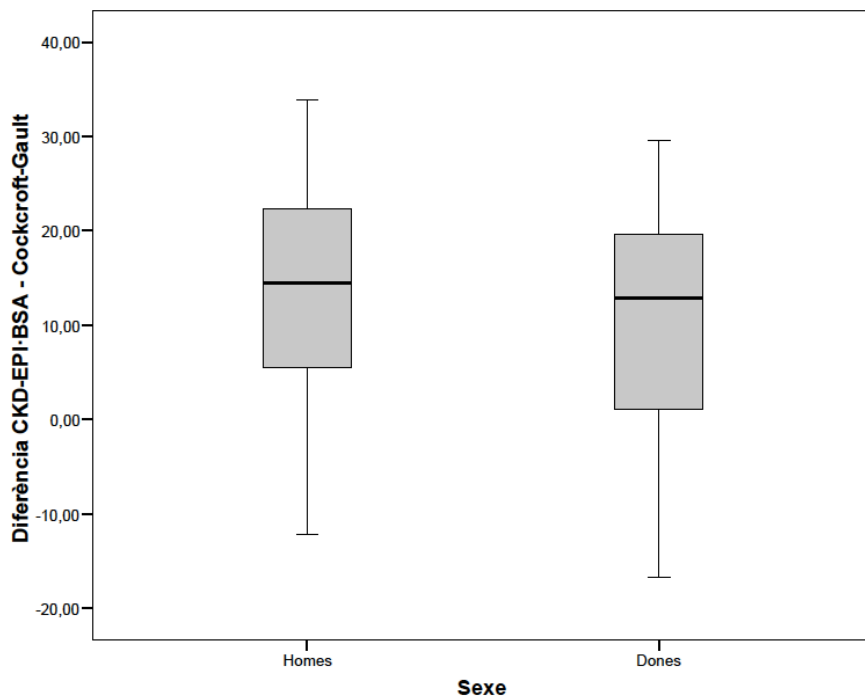


Figura 26. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per sexes

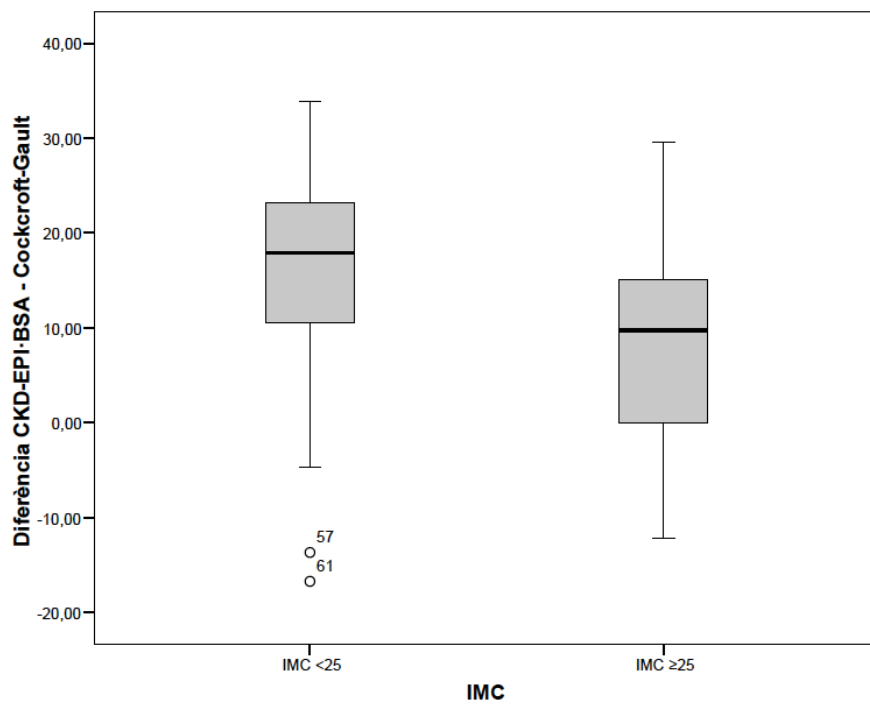


Figura 27. Diagrama de caixes i bigotis de les diferències entre CKD-EPI·BSA i Cockcroft-Gault per a la població total estratificada per IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )

**Classificació segons la categorització KDIGO:**

Tenint en compte la classificació KDIGO que categoritza la malaltia renal en 5 graus o estadis (*Taula 4*), a la *Taula 13* es resumeix per a cada estimador de funció renal el número de pacients per estadi i el ClCr i/o la TFG mitjana ( $\pm$  DE) i mediana (RIQ). L'anàlisi estadística completa està detallada a l'apartat 5.2.3.

La categorització dels pacients dins d'un grau o un altre varia molt entre les fórmules. Si bé el ClCr i/o la TFG mitjana per a cada grau és similar entre les distintes fórmules, el número de pacients varia considerablement. Cockcroft-Gault va classificar el major número de pacients amb IR (64/100) i CKD-EPI-BSA el menor (42/100). Pel contrari, per Cockcroft-Gault hi havia menys pacients amb funció renal normal (36/100) que per CKD-EPI-BSA (58/100).

Dins de la malaltia renal ( $<90$  ml/min/m<sup>2</sup>), el grau 2 (60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) és l'estadi que més pacients va incloure per a tots els estimadors (29 pacients Cockcroft-Gault, 31 pacients MDRD4-IDMS, 26 pacients MDRD4-IDMS·BSA, 23 pacients CKD-EPI i CKD-EPI·BSA). La major discrepància es va trobar al grau 3a (45-59 ml/min/m<sup>2</sup>), on Cockcroft-Gault va incloure 18 pacients i MDRD4-IDMS només 6. El grau 3b va incloure un número semblant de pacients per als diferents estimadors.

CKD-EPI i CKD-EPI·BSA van classificar pràcticament el mateix número de pacients en tots els estadis. En contra, MDRD4-IDMS i MDRD4-IDMS·BSA van diferir bastant per la majoria d'ells.

L'estadi que va incloure menys pacients va ser el grau 4 (15-29 ml/min/m<sup>2</sup>) i és en el que més van coincidir les fórmules a l'hora de classificar el mateix número de pacients (7 Cockcroft-Gault, 6 MDRD4-IDMS, 5 MDRD4-IDMS·BSA i CKD-EPI, i 4 CKD-EPI·BSA).

Cap pacient per a cap estimador de funció renal es va classificar dins del grau 5 ( $<15$  ml/min/m<sup>2</sup>).

Taula 13. Estimació de la funció renal i estadiatge segons la classificació KDIGO a la població general (N=100)

	CICr Cockcroft- Gault	TFG MDRD4- IMDS	TFG MDRD4- IMDS·BSA	TFG CKD-EPI	TFG CKD- EPI·BSA
<b>Grau 1</b> <b>≥90 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>					
N	36	48	51	57	58
Mitjana ± DE	118.6 ± 26.2	187.7 ± 103.0	178.1 ± 92.4	117.8 ± 22.1	117.4 ± 20.5
Mediana (RIQ)	109.5 (38.6)	164.2 (101.8)	151.2 (78.6)	110.0 (27.7)	113.4 (29.5)
<b>Grau 2</b> <b>60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>					
N	29	31	26	23	23
Mitjana ± DE	74.6 ± 9.3	74.4 ± 9.1	74.6 ± 10.1	75.1 ± 8.7	72.3 ± 7.1
Mediana (RIQ)	71.1 (17.2)	75.4 (15.2)	70.8 (20.1)	74.2 (14.1)	72.6 (10.4)
<b>Grau 3a</b> <b>45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>					
N	18	6	12	7	8
Mitjana ± DE	52.5 ± 3.7	54.4 ± 3.2	53.1 ± 4.6	53.4 ± 5.0	53.2 ± 4.7
Mediana (RIQ)	53.2 (5.9)	54.1 (6.4)	54.3 (9.3)	54.6 (9.8)	53.6 (7.9)
<b>Grau 3b</b> <b>30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>					
N	10	9	6	8	7
Mitjana ± DE	41.6 ± 3.2	38.4 ± 4.6	35.2 ± 4.4	37.1 ± 4.4	35.2 ± 4.1
Mediana (RIQ)	42.9 (5.7)	40.3 (8.4)	34.3 (7.9)	35.4 (8.5)	35.4 (7.5)
<b>Grau 4</b> <b>15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>					
N	7	6	5	5	4
Mitjana ± DE	24.0 ± 4.2	25.2 ± 4.9	25.3 ± 5.6	24.3 ± 5.0	24.3 ± 6.1
Mediana (RIQ)	25.4 (6.4)	26.1 (7.4)	28.3 (9.4)	24.6 (8.7)	25.8 (11.3)

Com es pot observar a les Figures 28, 29, 30 i 31 la major discrepància entre Cockcroft-Gault i la resta d'estimadors de funció renal es dona pels estadis 2 i 3. Cockcroft-Gault classifica més pacients amb IR moderada (Grau 3a i 3b) mentre que la resta d'estimadors ho fan per a IR lleu (Grau 2). Les línies dibuixades als 60 i 30 ml/min permeten emfatitzar els diferents punts de tall de la MRC així com la relació lineal entre les fórmules.

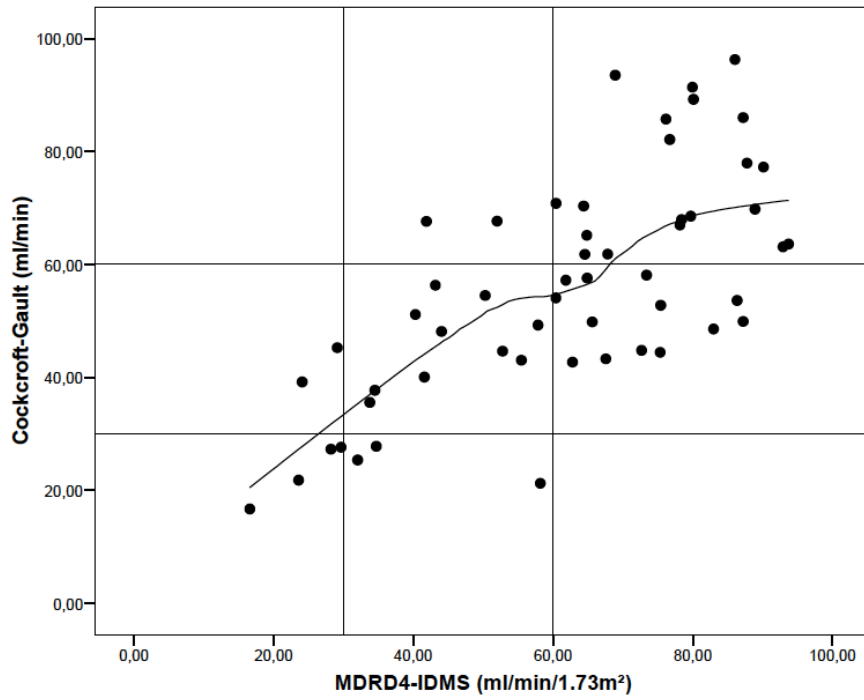


Figura 28. Diagrama de dispersió entre Cockcroft-Gault i MDRD4-IDMS per a la població total amb IR

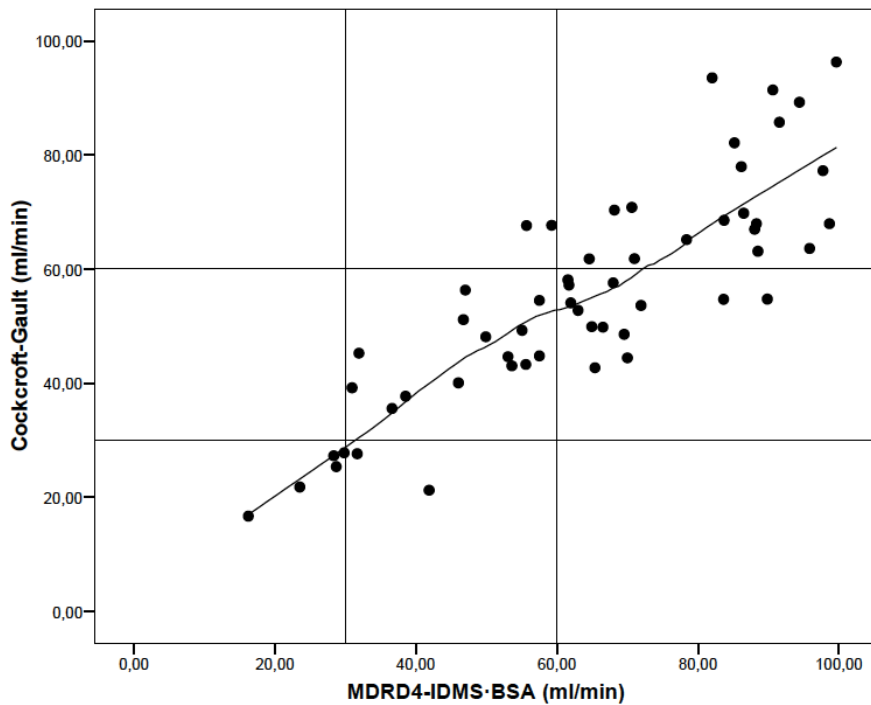


Figura 29. Diagrama de dispersió entre Cockcroft-Gault i MDRD4-IDMS·BSA per a la població total amb IR



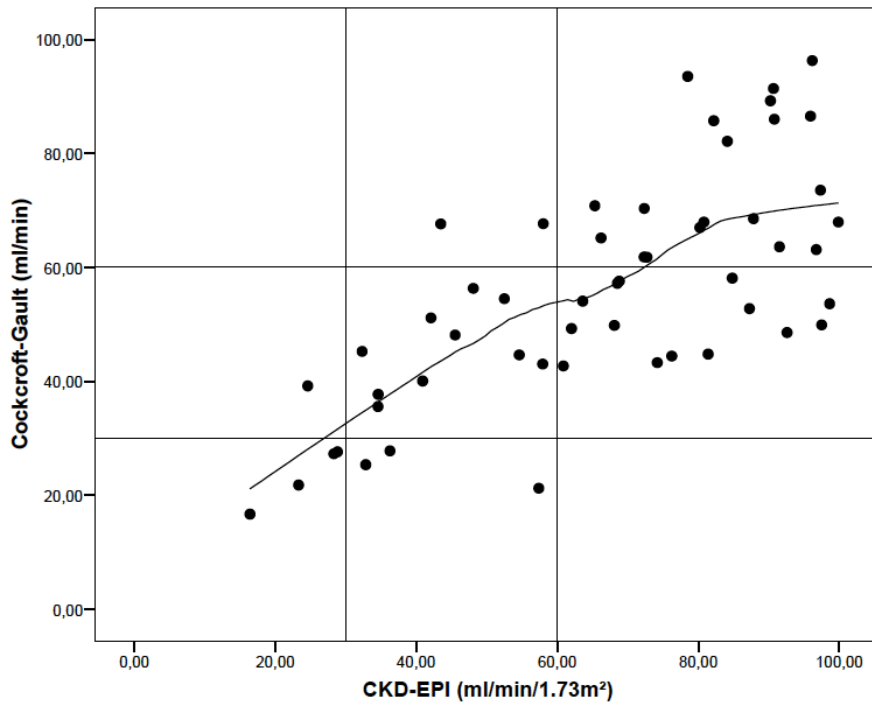


Figura 30. Diagrama de dispersió entre Cockcroft-Gault i CKD-EPI per a la població total amb IR

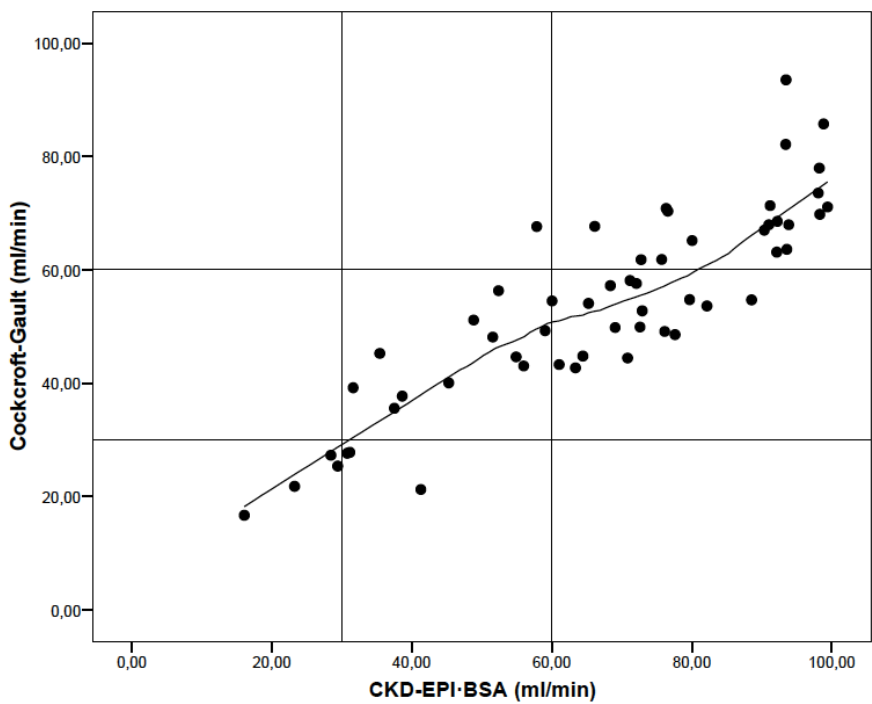


Figura 31. Diagrama de dispersió entre Cockcroft-Gault i CKD-EPI·BSA per a la població total amb IR

5.2.1 ESTIMACIÓ DE LA FUNCIÓ RENAL I ESTRATIFICACIÓ SEGONS EDAT, SEXE I IMC A LA POBLACIÓ GENERAL (N=100)

Població total

**Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Cockcroft-Gault	100	100,0%	0	,0%	100	100,0%
MDRD4-IDMS	100	100,0%	0	,0%	100	100,0%
MDRD4-IDMS·BSA	100	100,0%	0	,0%	100	100,0%
CKD-EPI	100	100,0%	0	,0%	100	100,0%
CKD-EPI·BSA	100	100,0%	0	,0%	100	100,0%

**Descriptivos**

			Estadístico	Error típ.	
<b>Cockcroft-Gault</b>	Media		79,6031	3,64614	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	72,3684		
		Límite sup.	86,8378		
	Media recortada al 5%		77,8263		
	Mediana		71,2200		
	Varianza		1329,432		
	Desv. típ.		36,46138		
	Mínimo		16,71		
	Máximo		199,22		
	Rango		182,51		
	Amplitud intercuartil		49,01		
	Asimetría		,738		,241
	Curtosis		,428		,478
	<b>MDRD4-IDMS</b>	Media			121,3654
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf.	102,1814		
		Límite sup.	140,5494		
Media recortada al 5%			111,5869		
Mediana			87,4650		
Varianza			9347,568		
Desv. típ.			96,68282		
Mínimo			16,58		
Máximo			742,20		
Rango			725,62		
Amplitud intercuartil			97,20		
Asimetría			3,066	,241	
Curtosis			16,195	,478	

			Estadístico	Error típ.
<b>MDRD4-IDMS·BSA</b>	Media		119,9894	8,97838
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	102,1744 137,8044	
	Media recortada al 5%		110,5397	
	Mediana		91,0800	
	Varianza		8061,123	
	Desv. típ.		89,78376	
	Mínimo		16,22	
	Máximo		659,22	
	Rango		643,00	
	Amplitud intercuartil		91,02	
	Asimetría		2,673	,241
	Curtosis		12,330	,478
	<b>CKD-EPI</b>	Media		92,3350
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf. Límite sup.	85,1092 99,5608	
Media recortada al 5%			92,1629	
Mediana			96,4400	
Varianza			1326,145	
Desv. típ.			36,41628	
Mínimo			16,41	
Máximo			205,46	
Rango			189,05	
Amplitud intercuartil			52,06	
Asimetría			,044	,241
Curtosis			-,084	,478
<b>CKD-EPI·BSA</b>		Media		92,4308
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	85,3831 99,4785	
	Media recortada al 5%		92,4417	
	Mediana		93,6950	
	Varianza		1261,567	
	Desv. típ.		35,51855	
	Mínimo		16,06	
	Máximo		182,49	
	Rango		166,43	
	Amplitud intercuartil		50,80	
	Asimetría		-,062	,241
	Curtosis		-,539	,478

Edat

**Resumen del procesamiento de los casos**

	Edad	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Cockcroft-Gault	<65	77	100,0%	0	,0%	77	100,0%
	≥65	23	100,0%	0	,0%	23	100,0%
MDRD4-IDMS	<65	77	100,0%	0	,0%	77	100,0%
	≥65	23	100,0%	0	,0%	23	100,0%
MDRD4-IDMS·BSA	<65	77	100,0%	0	,0%	77	100,0%
	≥65	23	100,0%	0	,0%	23	100,0%
CKD-EPI	<65	77	100,0%	0	,0%	77	100,0%
	≥65	23	100,0%	0	,0%	23	100,0%
CKD-EPI·BSA	<65	77	100,0%	0	,0%	77	100,0%
	≥65	23	100,0%	0	,0%	23	100,0%

**Descriptivos**

<b>Cockcroft-Gault</b>			Estadístico	Error típ.		
<65 años	Media		86,4525	4,20457		
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	78,0783 94,8266			
	Media recortada al 5%		84,9495			
	Mediana		86,0100			
	Varianza		1361,240			
	Desv. típ.		36,89499			
	Mínimo		16,71			
	Máximo		199,22			
	Rango		182,51			
	Amplitud intercuartil		50,19			
	Asimetría		,622		,274	
	Curtosis		,218		,541	
	≥65 años	Media			56,6726	4,96103
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.		46,3841 66,9612	
Media recortada al 5%			55,5215			
Mediana			51,1500			
Varianza			566,073			
Desv. típ.			23,79228			
Mínimo			21,25			
Máximo			116,24			
Rango			94,99			
Amplitud intercuartil			31,04			
Asimetría			,521	,481		
Curtosis			,229	,935		

<b>MDRD4-IDMS</b>			<b>Estadístico</b>	<b>Error típ.</b>
<65 años	Media		131,2916	11,82474
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	107,7406	
		Límite sup.	154,8426	
	Media recortada al 5%		120,9216	
	Mediana		92,9100	
	Varianza		10766,481	
	Desv. típ.		103,76165	
	Mínimo		16,58	
	Máximo		742,20	
	Rango		725,62	
	Amplitud intercuartil		104,45	
	Asimetría		3,007	
	Curtosis		14,814	,541
≥65 años	Media		88,1343	12,10715
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	63,0257	
		Límite sup.	113,2430	
	Media recortada al 5%		84,1965	
	Mediana		65,6000	
	Varianza		3371,410	
	Desv. típ.		58,06384	
	Mínimo		23,56	
	Máximo		228,41	
	Rango		204,85	
	Amplitud intercuartil		101,02	
	Asimetría		1,001	
	Curtosis		,041	,935

<b>MDRD4-IDMS·BSA</b>			<b>Estadístico</b>	<b>Error típ.</b>
<65 años	Media		129,0342	10,95971
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	107,2060	
		Límite sup.	150,8623	
	Media recortada al 5%		119,0764	
	Mediana		98,6400	
	Varianza		9248,872	
	Desv. típ.		96,17105	
	Mínimo		16,22	
	Máximo		659,22	
	Rango		643,00	
	Amplitud intercuartil		109,83	
	Asimetría		2,620	
	Curtosis		11,236	,541

MDRD4-IDMS·BSA			Estadístico	Error típ.
≥65 años	Media		89,7091	11,57116
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	65,7120 113,7062	
	Media recortada al 5%		86,5201	
	Mediana		69,9800	
	Varianza		3079,508	
	Desv. típ.		55,49331	
	Mínimo		23,51	
	Máximo		216,35	
	Rango		192,84	
	Amplitud intercuartil		93,53	
	Asimetría		,829	,481
	Curtosis		-,367	,935

CKD-EPI			Estadístico	Error típ.
<65 años	Media		99,1413	4,08797
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	90,9994 107,2832	
	Media recortada al 5%		99,3376	
	Mediana		101,0100	
	Varianza		1286,787	
	Desv. típ.		35,87181	
	Mínimo		16,41	
	Máximo		205,46	
	Rango		189,05	
	Amplitud intercuartil		52,65	
	Asimetría		-,074	,274
	Curtosis		,159	,541
	≥65 años	Media		69,5487
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf. Límite sup.	57,1851 81,9123	
Media recortada al 5%			69,8651	
Mediana			68,0800	
Varianza			817,434	
Desv. típ.			28,59080	
Mínimo			23,29	
Máximo			109,92	
Rango			86,63	
Amplitud intercuartil			55,25	
Asimetría			-,130	,481
Curtosis			-1,377	,935

CKD-EPI-BSA			Estadístico	Error típ.	
<65 años	Media		98,5631	3,97956	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	90,6371		
		Límite sup.	106,4891		
	Media recortada al 5%		98,9826		
	Mediana		103,1800		
	Varianza		1219,439		
	Desv. típ.		34,92046		
	Mínimo		16,06		
	Máximo		182,49		
	Rango		166,43		
	Amplitud intercuartil		50,27		
	Asimetría		-,193		,274
	Curtosis		-,365		,541
≥65 años	Media		71,9009	6,22824	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	58,9843		
		Límite sup.	84,8174		
	Media recortada al 5%		71,4695		
	Mediana		70,8100		
	Varianza		892,191		
	Desv. típ.		29,86957		
	Mínimo		23,24		
	Máximo		130,26		
	Rango		107,02		
	Amplitud intercuartil		52,80		
	Asimetría		,045		,481
	Curtosis		-,984		,935

Sexe**Resumen del procesamiento de los casos**

	Sexo	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Cockcroft-Gault	Hombres	67	100,0%	0	,0%	67	100,0%
	Mujeres	33	100,0%	0	,0%	33	100,0%
MDRD4-IDMS	Hombres	67	100,0%	0	,0%	67	100,0%
	Mujeres	33	100,0%	0	,0%	33	100,0%
MDRD4-IDMS·BSA	Hombres	67	100,0%	0	,0%	67	100,0%
	Mujeres	33	100,0%	0	,0%	33	100,0%
CKD-EPI	Hombres	67	100,0%	0	,0%	67	100,0%
	Mujeres	33	100,0%	0	,0%	33	100,0%
CKD-EPI·BSA	Hombres	67	100,0%	0	,0%	67	100,0%
	Mujeres	33	100,0%	0	,0%	33	100,0%

**Descriptivos**

<b>Cockcroft-Gault</b>			Estadístico	Error típ.		
Hombres	Media		81,0067	4,33348		
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	72,3546 89,6588			
	Media recortada al 5%		79,9141			
	Mediana		77,2600			
	Varianza		1258,196			
	Desv. típ.		35,47106			
	Mínimo		16,71			
	Máximo		171,00			
	Rango		154,29			
	Amplitud intercuartil		48,98			
	Asimetría		,501		,293	
	Curtosis		-,254		,578	
	Mujeres	Media			76,7533	6,75413
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.		62,9956 90,5110	
Media recortada al 5%			73,7899			
Mediana			70,3600			
Varianza			1505,402			
Desv. típ.			38,79951			
Mínimo			21,25			
Máximo			199,22			
Rango			177,97			
Amplitud intercuartil			47,56			
Asimetría			1,197	,409		
Curtosis			1,969	,798		



MDRD4-IDMS			Estadístico	Error típ.
Hombres	Media		112,0193	8,80694
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	94,4356 129,6029	
	Media recortada al 5%		106,2046	
	Mediana		87,1900	
	Varianza		5196,663	
	Desv. típ.		72,08789	
	Mínimo		16,58	
	Máximo		326,86	
	Rango		310,28	
	Amplitud intercuartil		80,29	
	Asimetría		1,231	,293
	Curtosis		1,074	,578
	Mujeres	Media		140,3409
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf. Límite sup.	93,2376 187,4442	
Media recortada al 5%			122,9172	
Mediana			111,7800	
Varianza			17646,708	
Desv. típ.			132,84091	
Mínimo			28,20	
Máximo			742,20	
Rango			714,00	
Amplitud intercuartil			137,07	
Asimetría			3,074	,409
Curtosis			12,851	,798

MDRD4-IDMS·BSA			Estadístico	Error típ.
Hombres	Media		116,4437	9,00325
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	98,4682 134,4193	
	Media recortada al 5%		110,3864	
	Mediana		91,5500	
	Varianza		5430,925	
	Desv. típ.		73,69481	
	Mínimo		16,22	
	Máximo		333,06	
	Rango		316,84	
	Amplitud intercuartil		78,14	
	Asimetría		1,230	,293
	Curtosis		1,151	,578

<b>MDRD4-IDMS·BSA</b>			Estadístico	Error típ.
Mujeres	Media		127,1882	20,34405
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	85,7487	
		Límite sup.	168,6277	
	Media recortada al 5%		111,0922	
	Mediana		89,8300	
	Varianza		13658,052	
	Desv. típ.		116,86767	
	Mínimo		28,33	
	Máximo		659,22	
	Rango		630,89	
	Amplitud intercuartil		114,79	
	Asimetría		3,137	
	Curtosis		13,210	,798

<b>CKD-EPI</b>			Estadístico	Error típ.
Hombres	Media		91,0799	4,14749
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	82,7991	
		Límite sup.	99,3606	
	Media recortada al 5%		91,8023	
	Mediana		96,1600	
	Varianza		1152,514	
	Desv. típ.		33,94870	
	Mínimo		16,41	
	Máximo		150,58	
	Rango		134,17	
	Amplitud intercuartil		43,84	
	Asimetría		-,350	
	Curtosis		-,555	,578
Mujeres	Media		94,8833	7,21048
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	80,1961	
		Límite sup.	109,5706	
	Media recortada al 5%		93,2432	
	Mediana		97,3200	
	Varianza		1715,706	
	Desv. típ.		41,42108	
	Mínimo		28,29	
	Máximo		205,46	
	Rango		177,17	
	Amplitud intercuartil		62,58	
	Asimetría		,444	
	Curtosis		,143	,798

CKD-EPI-BSA			Estadístico	Error típ.
Hombres	Media		95,0461	4,30587
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	86,4492	
		Límite sup.	103,6431	
	Media recortada al 5%		95,7083	
	Mediana		98,2800	
	Varianza		1242,212	
	Desv. típ.		35,24503	
	Mínimo		16,06	
	Máximo		159,99	
	Rango		143,93	
	Amplitud intercuartil		46,83	
	Asimetría		-,319	,293
	Curtosis		-,549	,578
Mujeres	Media		87,1209	6,27045
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	74,3484	
		Límite sup.	99,8934	
	Media recortada al 5%		85,8465	
	Mediana		79,6700	
	Varianza		1297,514	
	Desv. típ.		36,02102	
	Mínimo		28,42	
	Máximo		182,49	
	Rango		154,07	
	Amplitud intercuartil		49,85	
	Asimetría		,461	,409
	Curtosis		,066	,798

IMC

Resumen del procesamiento de los casos

	IMC	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Cockcroft-Gault	<25	59	100,0%	0	,0%	59	100,0%
	≥25	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
MDRD4-IDMS	<25	59	100,0%	0	,0%	59	100,0%
	≥25	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
MDRD4-IDMS·BSA	<25	59	100,0%	0	,0%	59	100,0%
	≥25	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
CKD-EPI	<25	59	100,0%	0	,0%	59	100,0%
	≥25	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
CKD-EPI·BSA	<25	59	100,0%	0	,0%	59	100,0%
	≥25	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%

Descriptivos

Cockcroft-Gault			Estadístico	Error típ.	
<25 kg/m <sup>2</sup>	Media		77,6834	4,94892	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	67,7771		
		Límite sup.	87,5897		
	Media recortada al 5%		75,5194		
	Mediana		71,1100		
	Varianza		1445,014		
	Desv. típ.		38,01334		
	Mínimo		16,71		
	Máximo		199,22		
	Rango		182,51		
	Amplitud intercuartil		49,96		
	Asimetría		,834		,311
	Curtosis		,843		,613
	≥25 kg/m <sup>2</sup>	Media			82,3656
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf.	71,5147		
		Límite sup.	93,2165		
Media recortada al 5%			80,8115		
Mediana			73,5600		
Varianza			1181,817		
Desv. típ.			34,37756		
Mínimo			27,30		
Máximo			171,00		
Rango			143,70		
Amplitud intercuartil			50,87		
Asimetría			,642	,369	
Curtosis			-,177	,724	

MDRD4-IDMS			Estadístico	Error típ.
<25 kg/m <sup>2</sup>	Media		139,3256	14,48887
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	110,3230 168,3282	
	Media recortada al 5%		127,9844	
	Mediana		104,9800	
	Varianza		12385,706	
	Desv. típ.		111,29109	
	Mínimo		16,58	
	Máximo		742,20	
	Rango		725,62	
	Amplitud intercuartil		111,42	
	Asimetría		2,963	,311
	Curtosis		13,926	,613
	≥25 kg/m <sup>2</sup>	Media		95,5202
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf. Límite sup.	75,5189 115,5216	
Media recortada al 5%			89,9307	
Mediana			76,6900	
Varianza			4015,497	
Desv. típ.			63,36795	
Mínimo			24,07	
Máximo			306,87	
Rango			282,80	
Amplitud intercuartil			70,98	
Asimetría			1,454	,369
Curtosis			1,983	,724

MDRD4-IDMS·BSA			Estadístico	Error típ.
<25 kg/m <sup>2</sup>	Media		129,5361	13,22569
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	103,0620 156,0102	
	Media recortada al 5%		118,5378	
	Mediana		97,7200	
	Varianza		10320,213	
	Desv. típ.		101,58845	
	Mínimo		16,22	
	Máximo		659,22	
	Rango		643,00	
	Amplitud intercuartil		107,86	
	Asimetría		2,746	,311
	Curtosis		11,880	,613

<b>MDRD4-IDMS·BSA</b>			Estadístico	Error típ.
≥25 kg/m <sup>2</sup>	Media		106,2515	10,66004
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	84,7067 127,7962	
	Media recortada al 5%		100,6403	
	Mediana		88,0200	
	Varianza		4659,090	
	Desv. típ.		68,25753	
	Mínimo		28,33	
	Máximo		333,06	
	Rango		304,73	
	Amplitud intercuartil		76,78	
	Asimetría		1,399	,369
	Curtosis		1,884	,724

<b>CKD-EPI</b>			Estadístico	Error típ.
<25 kg/m <sup>2</sup>	Media		100,2624	4,85992
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	90,5342 109,9906	
	Media recortada al 5%		100,4740	
	Mediana		101,4200	
	Varianza		1393,509	
	Desv. típ.		37,32974	
	Mínimo		16,41	
	Máximo		205,46	
	Rango		189,05	
	Amplitud intercuartil		49,77	
	Asimetría		-,123	,311
	Curtosis		,375	,613
	≥25 kg/m <sup>2</sup>	Media		80,9273
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf. Límite sup.	70,7701 91,0845	
Media recortada al 5%			80,7330	
Mediana			80,7800	
Varianza			1035,539	
Desv. típ.			32,17979	
Mínimo			24,59	
Máximo			146,33	
Rango			121,74	
Amplitud intercuartil			52,38	
Asimetría			,072	,369
Curtosis			-,919	,724

CKD-EPI-BSA			Estadístico	Error típ.
<25 kg/m <sup>2</sup>	Media		93,6378	4,62200
	Intervalo de confianza	Límite inf.	84,3859	
	para la media al 95%	Límite sup.	102,8897	
	Media recortada al 5%		93,6966	
	Mediana		98,2000	
	Varianza		1260,409	
	Desv. típ.		35,50223	
	Mínimo		16,06	
	Máximo		182,49	
	Rango		166,43	
	Amplitud intercuartil		46,00	
	Asimetría		-,123	,311
	Curtosis		-,101	,613
≥25 kg/m <sup>2</sup>	Media		90,6939	5,60824
	Intervalo de confianza	Límite inf.	79,3592	
	para la media al 95%	Límite sup.	102,0286	
	Media recortada al 5%		90,6131	
	Mediana		93,4000	
	Varianza		1289,546	
	Desv. típ.		35,91024	
	Mínimo		28,42	
	Máximo		158,81	
	Rango		130,39	
	Amplitud intercuartil		61,22	
	Asimetría		,024	,369
	Curtosis		-1,060	,724

5.2.2 DIFERÈNCIES D'ESTIMACIÓ DE LA FUNCIO RENAL ENTRE COCKCROFT-GAULT I LA RESTA D'ESTIMADORS, I ESTRATIFICACIÓ SEGONS EDAT, SEXE I IMC A LA POBLACIÓ GENERAL (N=100)

Població total

**Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
MDRD4-IDMS– Cockcroft-Gault	100	100,0%	0	,0%	100	100,0%
MDRD4-IDMS·BSA– Cockcroft-Gault	100	100,0%	0	,0%	100	100,0%
CKD-EPI–Cockcroft-Gault	100	100,0%	0	,0%	100	100,0%
CKD-EPI·BSA– Cockcroft-Gault	100	100,0%	0	,0%	100	100,0%

**Descriptivos (en %)**

			Estadístico	Error típ.
<b>MDRD4-IDMS - Cockcroft-Gault</b>	Media		44,6441	6,24745
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	32,2479 57,0404	
	Media recortada al 5%		38,7099	
	Mediana		32,5172	
	Varianza		3903,058	
	Desv. típ.		62,47446	
	Mínimo		-38,61	
	Máximo		364,81	
	Rango		403,43	
	Amplitud intercuartil		68,63	
	Asimetría		2,094	,241
	Curtosis		7,367	,478
	<b>MDRD4-IDMS·BSA - Cockcroft-Gault</b>	Media		41,0101
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf. Límite sup.	32,0078 50,0125	
Media recortada al 5%			37,0983	
Mediana			29,9745	
Varianza			2058,420	
Desv. típ.			45,36982	
Mínimo			-29,52	
Máximo			232,50	
Rango			262,02	
Amplitud intercuartil			55,84	
Asimetría			1,724	,241
Curtosis			4,899	,478



			Estadístico	Error típ.
<b>CKD-EPI - Cockcroft-Gault</b>	Media		21,5002	3,39625
	Intervalo de confianza	Límite inf.	14,7614	
	para la media al 95%	Límite sup.	28,2391	
	Media recortada al 5%		19,1560	
	Mediana		17,2484	
	Varianza		1153,448	
	Desv. típ.		33,96245	
	Mínimo		-37,29	
	Máximo		169,93	
	Rango		207,22	
	Amplitud intercuartil		35,62	
	Asimetría		1,404	,241
	Curtosis		3,238	,478
<b>CKD-EPI-BSA - Cockcroft-Gault</b>	Media		19,5637	1,92416
	Intervalo de confianza	Límite inf.	15,7457	
	para la media al 95%	Límite sup.	23,3816	
	Media recortada al 5%		18,8792	
	Mediana		18,0227	
	Varianza		370,238	
	Desv. típ.		19,24157	
	Mínimo		-21,76	
	Máximo		94,26	
	Rango		116,02	
	Amplitud intercuartil		23,91	
	Asimetría		,731	,241
	Curtosis		1,458	,478

### Descriptivos

			Estadístico	Error típ.
<b>MDRD4-IDMS - Cockcroft-Gault</b>	Media		41,7623	7,09833
	Intervalo de confianza	Límite inf.	27,6777	
	para la media al 95%	Límite sup.	55,8469	
	Media recortada al 5%		33,8990	
	Mediana		22,3750	
	Varianza		5038,630	
	Desv. típ.		70,98330	
	Mínimo		-40,38	
	Máximo		542,98	
	Rango		583,36	
	Amplitud intercuartil		61,08	
	Asimetría		3,953	,241
	Curtosis		24,496	,478

			Estadístico	Error típ.
<b>MDRD4-IDMS-BSA - Cockcroft-Gault</b>	Media		40,3863	6,03208
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	28,4173 52,3553	
	Media recortada al 5%		33,2877	
	Mediana		20,3850	
	Varianza		3638,597	
	Desv. típ.		60,32078	
	Mínimo		-13,36	
	Máximo		460,00	
	Rango		473,36	
	Amplitud intercuartil		54,43	
	Asimetría		3,848	,241
	Curtosis		23,065	,478
	<b>CKD-EPI - Cockcroft-Gault</b>	Media		12,7319
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf. Límite sup.	8,8157 16,6481	
Media recortada al 5%			12,3467	
Mediana			11,9900	
Varianza			389,549	
Desv. típ.			19,73700	
Mínimo			-31,40	
Máximo			63,90	
Rango			95,30	
Amplitud intercuartil			27,03	
Asimetría			,287	,241
Curtosis			-,185	,478
<b>CKD-EPI-BSA - Cockcroft-Gault</b>		Media		12,8277
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	10,5750 15,0804	
	Media recortada al 5%		13,2213	
	Mediana		13,9350	
	Varianza		128,888	
	Desv. típ.		11,35287	
	Mínimo		-16,73	
	Máximo		33,81	
	Rango		50,54	
	Amplitud intercuartil		16,48	
	Asimetría		-,436	,241
	Curtosis		-,376	,478

Edat

## Resumen del procesamiento de los casos

	Edad	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
MDRD4-IDMS-Cockcroft-Gault	<65	77	100,0%	0	,0%	77	100,0%
	≥65	23	100,0%	0	,0%	23	100,0%
MDRD4-IDMS·BSA-Cockcroft-Gault	<65	77	100,0%	0	,0%	77	100,0%
	≥65	23	100,0%	0	,0%	23	100,0%
CKD-EPI-Cockcroft-Gault	<65	77	100,0%	0	,0%	77	100,0%
	≥65	23	100,0%	0	,0%	23	100,0%
CKD-EPI·BSA-Cockcroft-Gault	<65	77	100,0%	0	,0%	77	100,0%
	≥65	23	100,0%	0	,0%	23	100,0%

## Descriptivos

MDRD4-IDMS - Cockcroft-Gault			Estadístico	Error típ.	
<65 años	Media		44,8391	8,76555	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	27,3810		
		Límite sup.	62,2972		
	Media recortada al 5%		36,1005		
	Mediana		24,2400		
	Varianza		5916,287		
	Desv. típ.		76,91740		
	Mínimo		-40,38		
	Máximo		542,98		
	Rango		583,36		
	Amplitud intercuartil		64,48		
	Asimetría		3,888		,274
	Curtosis		22,584		,541
≥65 años	Media		31,4617	9,53641	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	11,6844		
		Límite sup.	51,2390		
	Media recortada al 5%		26,8017		
	Mediana		15,7700		
	Varianza		2091,693		
	Desv. típ.		45,73503		
	Mínimo		-25,80		
	Máximo		179,27		
	Rango		205,07		
	Amplitud intercuartil		60,75		
	Asimetría		1,812		,481
	Curtosis		4,038		,935

<b>MDRD4-IDMS·BSA - Cockcroft-Gault</b>			Estadístico	Error típ.
<65 años	Media		42,5817	7,47707
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	27,6898 57,4736	
	Media recortada al 5%		34,3597	
	Mediana		18,8400	
	Varianza		4304,803	
	Desv. típ.		65,61100	
	Mínimo		-13,36	
	Máximo		460,00	
	Rango		473,36	
	Amplitud intercuartil		53,43	
	Asimetría		3,792	,274
	Curtosis		21,055	,541
	≥65 años	Media		33,0365
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf. Límite sup.	16,6885 49,3845	
Media recortada al 5%			30,9506	
Mediana			20,6000	
Varianza			1429,203	
Desv. típ.			37,80480	
Mínimo			-11,98	
Máximo			114,67	
Rango			126,65	
Amplitud intercuartil			56,52	
Asimetría			1,102	,481
Curtosis			,162	,935

<b>CKD-EPI - Cockcroft-Gault</b>			Estadístico	Error típ.
<65 años	Media		12,6888	2,32389
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	8,0604 17,3173	
	Media recortada al 5%		12,3087	
	Mediana		11,1700	
	Varianza		415,835	
	Desv. típ.		20,39204	
	Mínimo		-31,40	
	Máximo		63,90	
	Rango		95,30	
	Amplitud intercuartil		27,16	
	Asimetría		,281	,274
	Curtosis		-,305	,541

CKD-EPI - Cockcroft-Gault			Estadístico	Error típ.
≥65 años	Media		12,8761	3,70910
	Intervalo de confianza	Límite inf.	5,1839	
	para la media al 95%	Límite sup.	20,5683	
	Media recortada al 5%		12,5138	
	Mediana		12,8100	
	Varianza		316,422	
	Desv. típ.		17,78824	
	Mínimo		-24,19	
	Máximo		57,25	
	Rango		81,44	
	Amplitud intercuartil		26,26	
	Asimetría		,343	
	Curtosis		,667	,935

CKD-EPI-BSA - Cockcroft-Gault			Estadístico	Error típ.
<65 años	Media		12,1106	1,28744
	Intervalo de confianza	Límite inf.	9,5465	
	para la media al 95%	Límite sup.	14,6748	
	Media recortada al 5%		12,4483	
	Mediana		12,4400	
	Varianza		127,627	
	Desv. típ.		11,29722	
	Mínimo		-16,73	
	Máximo		33,81	
	Rango		50,54	
	Amplitud intercuartil		15,17	
	Asimetría		-,392	
	Curtosis		-,176	,541
≥65 años	Media		15,2283	2,38907
	Intervalo de confianza	Límite inf.	10,2736	
	para la media al 95%	Límite sup.	20,1829	
	Media recortada al 5%		15,7603	
	Mediana		19,2100	
	Varianza		131,276	
	Desv. típ.		11,45758	
	Mínimo		-9,82	
	Máximo		29,94	
	Rango		39,76	
	Amplitud intercuartil		21,37	
	Asimetría		-,669	
	Curtosis		-,753	,935

Sexe**Resumen del procesamiento de los casos**

	Sexo	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
MDRD4-IDMS-Cockcroft-Gault	Hombres	67	100,0%	0	,0%	67	100,0%
	Mujeres	33	100,0%	0	,0%	33	100,0%
MDRD4-IDMS-BSA-Cockcroft-Gault	Hombres	67	100,0%	0	,0%	67	100,0%
	Mujeres	33	100,0%	0	,0%	33	100,0%
CKD-EPI-Cockcroft-Gault	Hombres	67	100,0%	0	,0%	67	100,0%
	Mujeres	33	100,0%	0	,0%	33	100,0%
CKD-EPI-BSA-Cockcroft-Gault	Hombres	67	100,0%	0	,0%	67	100,0%
	Mujeres	33	100,0%	0	,0%	33	100,0%

**Descriptivos**

<b>MDRD4-IDMS - Cockcroft-Gault</b>			Estadístico	Error típ.	
Hombres	Media		31,0125	5,51538	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	20,0007		
		Límite sup.	42,0244		
	Media recortada al 5%		26,9857		
	Mediana		15,7700		
	Varianza		2038,102		
	Desv. típ.		45,14534		
	Mínimo		-40,38		
	Máximo		194,92		
	Rango		235,30		
	Amplitud intercuartil		51,52		
	Asimetría		1,508		,293
	Curtosis		2,340		,578
	Mujeres	Media			63,5876
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf.	26,9923		
		Límite sup.	100,1829		
Media recortada al 5%			49,8555		
Mediana			36,9100		
Varianza			10651,498		
Desv. típ.			103,20610		
Mínimo			-25,80		
Máximo			542,98		
Rango			568,78		
Amplitud intercuartil			86,74		
Asimetría			3,330	,409	
Curtosis			14,505	,798	

<b>MDRD4-IDMS·BSA - Cockcroft-Gault</b>			Estadístico	Error típ.
Hombres	Media		35,4370	5,29197
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	24,8713 46,0028	
	Media recortada al 5%		30,6869	
	Mediana		18,8400	
	Varianza		1876,330	
	Desv. típ.		43,31662	
	Mínimo		-9,46	
	Máximo		185,15	
	Rango		194,61	
	Amplitud intercuartil		47,73	
	Asimetría		1,662	,293
	Curtosis		2,493	,578
	Mujeres	Media		50,4348
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf. Límite sup.	20,2815 80,5882	
Media recortada al 5%			38,3073	
Mediana			25,5200	
Varianza			7231,562	
Desv. típ.			85,03859	
Mínimo			-13,36	
Máximo			460,00	
Rango			473,36	
Amplitud intercuartil			73,13	
Asimetría			3,685	,409
Curtosis			17,134	,798

<b>CKD-EPI - Cockcroft-Gault</b>			Estadístico	Error típ.
Hombres	Media		10,0731	2,16971
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	5,7412 14,4051	
	Media recortada al 5%		9,9087	
	Mediana		9,5000	
	Varianza		315,413	
	Desv. típ.		17,75988	
	Mínimo		-31,40	
	Máximo		54,36	
	Rango		85,76	
	Amplitud intercuartil		23,23	
	Asimetría		,225	,293
	Curtosis		-,039	,578

<b>CKD-EPI - Cockcroft-Gault</b>			Estadístico	Error típ.	
Mujeres	Media		18,1300	3,93037	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	10,1241		
		Límite sup.	26,1359		
	Media recortada al 5%		17,8705		
	Mediana		18,3000		
	Varianza		509,777		
	Desv. típ.		22,57824		
	Mínimo		-24,19		
	Máximo		63,90		
	Rango		88,09		
	Amplitud intercuartil		31,64		
	Asimetría		,091		,409
	Curtosis		-,557		,798

<b>CKD-EPI-BSA - Cockcroft-Gault</b>			Estadístico	Error típ.	
Hombres	Media		14,0394	1,29813	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	11,4476		
		Límite sup.	16,6312		
	Media recortada al 5%		14,2530		
	Mediana		14,4600		
	Varianza		112,904		
	Desv. típ.		10,62565		
	Mínimo		-12,19		
	Máximo		33,81		
	Rango		46,00		
	Amplitud intercuartil		17,17		
	Asimetría		-,225		,293
	Curtosis		-,623		,578
Mujeres	Media		10,3676	2,17817	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	5,9308		
		Límite sup.	14,8044		
	Media recortada al 5%		10,7947		
	Mediana		12,9100		
	Varianza		156,565		
	Desv. típ.		12,51261		
	Mínimo		-16,73		
	Máximo		29,62		
	Rango		46,35		
	Amplitud intercuartil		19,22		
	Asimetría		-,583		,409
	Curtosis		-,583		,798



## IMC

## Resumen del procesamiento de los casos

	IMC	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
MDRD4-IDMS- Cockcroft-Gault	<25	59	100,0%	0	,0%	59	100,0%
	≥25	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
MDRD4-IDMS·BSA- Cockcroft-Gault	<25	59	100,0%	0	,0%	59	100,0%
	≥25	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
CKD-EPI-Cockcroft- Gault	<25	59	100,0%	0	,0%	59	100,0%
	≥25	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
CKD-EPI·BSA- Cockcroft-Gault	<25	59	100,0%	0	,0%	59	100,0%
	≥25	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%

## Descriptivos

MDRD4-IDMS - Cockcroft-Gault			Estadístico	Error típ.	
<25 kg/m <sup>2</sup>	Media		61,6422	10,59387	
	Intervalo de confianza	Límite inf.	40,4363		
	para la media al 95%	Límite sup.	82,8481		
	Media recortada al 5%		51,5971		
	Mediana		37,0100		
	Varianza		6621,579		
	Desv. típ.		81,37309		
	Mínimo		-9,16		
	Máximo		542,98		
	Rango		552,14		
	Amplitud intercuartil		64,62		
	Asimetría		3,852		,311
	Curtosis		20,722		,613
	≥25 kg/m <sup>2</sup>	Media			13,1546
Intervalo de confianza		Límite inf.	1,1457		
para la media al 95%		Límite sup.	25,1635		
Media recortada al 5%			9,5687		
Mediana			,4800		
Varianza			1447,524		
Desv. típ.			38,04634		
Mínimo			-40,38		
Máximo			135,87		
Rango			176,25		
Amplitud intercuartil			33,38		
Asimetría			1,641	,369	
Curtosis			2,481	,724	

<b>MDRD4-IDMS·BSA - Cockcroft-Gault</b>			<b>Estadístico</b>	<b>Error típ.</b>
<25 kg/m <sup>2</sup>	Media		51,8527	8,97891
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	33,8795 69,8260	
	Media recortada al 5%		42,6304	
	Mediana		30,6700	
	Varianza		4756,629	
	Desv. típ.		68,96832	
	Mínimo		-,49	
	Máximo		460,00	
	Rango		460,49	
	Amplitud intercuartil		60,55	
	Asimetría		3,881	,311
	Curtosis		20,848	,613
	≥25 kg/m <sup>2</sup>	Media		23,8859
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf. Límite sup.	11,1213 36,6504	
Media recortada al 5%			19,6051	
Mediana			7,8600	
Varianza			1635,413	
Desv. típ.			40,44024	
Mínimo			-13,36	
Máximo			162,06	
Rango			175,42	
Amplitud intercuartil			34,10	
Asimetría			1,762	,369
Curtosis			2,745	,724

<b>CKD-EPI - Cockcroft-Gault</b>			<b>Estadístico</b>	<b>Error típ.</b>
<25 kg/m <sup>2</sup>	Media		22,5790	2,29299
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	17,9891 27,1689	
	Media recortada al 5%		22,4712	
	Mediana		22,8100	
	Varianza		310,209	
	Desv. típ.		17,61276	
	Mínimo		-14,09	
	Máximo		63,90	
	Rango		77,99	
	Amplitud intercuartil		20,99	
	Asimetría		,137	,311
	Curtosis		-,184	,613

CKD-EPI - Cockcroft-Gault			Estadístico	Error típ.
≥25 kg/m <sup>2</sup>	Media		-1,4383	2,00908
	Intervalo de confianza	Límite inf.	-5,4988	
	para la media al 95%	Límite sup.	2,6222	
	Media recortada al 5%		-1,2704	
	Mediana		-,9200	
	Varianza		165,493	
	Desv. típ.		12,86441	
	Mínimo		-31,40	
	Máximo		23,76	
	Rango		55,16	
	Amplitud intercuartil		18,81	
	Asimetría		-,218	,369
	Curtosis		-,238	,724

CKD-EPI-BSA - Cockcroft-Gault			Estadístico	Error típ.
<25 kg/m <sup>2</sup>	Media		15,9544	1,38009
	Intervalo de confianza	Límite inf.	13,1919	
	para la media al 95%	Límite sup.	18,7170	
	Media recortada al 5%		16,5946	
	Mediana		17,8900	
	Varianza		112,374	
	Desv. típ.		10,60067	
	Mínimo		-16,73	
	Máximo		33,81	
	Rango		50,54	
	Amplitud intercuartil		13,42	
	Asimetría		-,877	,311
	Curtosis		1,039	,613
≥25 kg/m <sup>2</sup>	Media		8,3283	1,71708
	Intervalo de confianza	Límite inf.	4,8579	
	para la media al 95%	Límite sup.	11,7986	
	Media recortada al 5%		8,2733	
	Mediana		9,7500	
	Varianza		120,883	
	Desv. típ.		10,99470	
	Mínimo		-12,19	
	Máximo		29,62	
	Rango		41,81	
	Amplitud intercuartil		16,34	
	Asimetría		,054	,369
	Curtosis		-,812	,724

5.2.3 ESTIMACIÓ DE LA FUNCIO RENAL I ESTADIATGE SEGONS LA CLASSIFICACIÓ KDIGO A LA POBLACIÓ GENERAL (N=100)

Cockcroft-Gault

**Resumen del procesamiento de los casos**

KDIGO	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
G1 (≥90)	36	100,0%	0	,0%	36	100,0%
G2 (60-89)	29	100,0%	0	,0%	29	100,0%
G3a (45-59)	18	100,0%	0	,0%	18	100,0%
G3b (30-44)	10	100,0%	0	,0%	10	100,0%
G4 (15-29)	7	100,0%	0	,0%	7	100,0%

**Descriptivos**

			Estadístico	Error típ.	
G1 (≥90)	Media		118,5586	4,36944	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	109,6882		
		Límite sup.	127,4290		
	Media recortada al 5%		116,3028		
	Mediana		109,4850		
	Varianza		687,312		
	Desv. típ.		26,21664		
	Mínimo		90,76		
	Máximo		199,22		
	Rango		108,46		
	Amplitud intercuartil		38,62		
	Asimetría		1,215		,393
	Curtosis		1,247		,768
G2 (60-89)	Media		74,6069	1,72795	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	71,0673		
		Límite sup.	78,1465		
	Media recortada al 5%		74,4832		
	Mediana		71,1100		
	Varianza		86,589		
	Desv. típ.		9,30532		
	Mínimo		61,81		
	Máximo		89,72		
	Rango		27,91		
	Amplitud intercuartil		17,23		
	Asimetría		,365		,434
	Curtosis		-1,328		,845

			Estadístico	Error típ.
G3a (45-59)	Media		52,5056	,87954
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	50,6499	
		Límite sup.	54,3612	
	Media recortada al 5%		52,5956	
	Mediana		53,2100	
	Varianza		13,925	
	Desv. típ.		3,73159	
	Mínimo		45,26	
	Máximo		58,13	
	Rango		12,87	
	Amplitud intercuartil		5,90	
	Asimetría		-,161	,536
	Curtosis		-,953	1,038
G3b (30-44)	Media		41,5590	1,01723
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	39,2579	
		Límite sup.	43,8601	
	Media recortada al 5%		41,7111	
	Mediana		42,8900	
	Varianza		10,348	
	Desv. típ.		3,21677	
	Mínimo		35,59	
	Máximo		44,79	
	Rango		9,20	
	Amplitud intercuartil		5,67	
	Asimetría		-,780	,687
	Curtosis		-,654	1,334
G4 (15-29)	Media		23,9871	1,58878
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	20,0995	
		Límite sup.	27,8748	
	Media recortada al 5%		24,1790	
	Mediana		25,3800	
	Varianza		17,670	
	Desv. típ.		4,20353	
	Mínimo		16,71	
	Máximo		27,81	
	Rango		11,10	
	Amplitud intercuartil		6,39	
	Asimetría		-,856	,794
	Curtosis		-,320	1,587

## MDRD4-IDMS

## Resumen del procesamiento de los casos

KDIGO	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
G1 ( $\geq 90$ )	48	100,0%	0	,0%	48	100,0%
G2 (60-89)	31	100,0%	0	,0%	31	100,0%
G3a (45-59)	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%
G3b (30-44)	9	100,0%	0	,0%	9	100,0%
G4 (15-29)	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%

## Descriptivos

			Estadístico	Error típ.
G1 ( $\geq 90$ )	Media		187,6673	14,86879
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	157,7552	
		Límite sup.	217,5794	
	Media recortada al 5%		175,8270	
	Mediana		164,2300	
	Varianza		10611,879	
	Desv. típ.		103,01398	
	Mínimo		90,10	
	Máximo		742,20	
	Rango		652,10	
	Amplitud intercuartil		101,80	
	Asimetría		3,485	
	Curtosis		17,448	,674
G2 (60-89)	Media		74,3587	1,63564
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	71,0183	
		Límite sup.	77,6991	
	Media recortada al 5%		74,3495	
	Mediana		75,3900	
	Varianza		82,935	
	Desv. típ.		9,10688	
	Mínimo		60,39	
	Máximo		88,89	
	Rango		28,50	
	Amplitud intercuartil		15,22	
	Asimetría		,015	
	Curtosis		-1,287	,821

			Estadístico	Error típ.
G3a (45-59)	Media		54,4083	1,32380
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	51,0054	
		Límite sup.	57,8113	
	Media recortada al 5%		54,4293	
	Mediana		54,1050	
	Varianza		10,515	
	Desv. típ.		3,24264	
	Mínimo		50,28	
	Máximo		58,16	
	Rango		7,88	
	Amplitud intercuartil		6,37	
	Asimetría		,041	
	Curtosis		-2,011	1,741
G3b (30-44)	Media		38,4211	1,54026
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	34,8693	
		Límite sup.	41,9729	
	Media recortada al 5%		38,4657	
	Mediana		40,2700	
	Varianza		21,352	
	Desv. típ.		4,62077	
	Mínimo		32,02	
	Máximo		44,02	
	Rango		12,00	
	Amplitud intercuartil		8,38	
	Asimetría		-,193	
	Curtosis		-2,037	1,400
G4 (15-29)	Media		25,1917	2,01820
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	20,0037	
		Límite sup.	30,3796	
	Media recortada al 5%		25,4230	
	Mediana		26,1350	
	Varianza		24,439	
	Desv. típ.		4,94356	
	Mínimo		16,58	
	Máximo		29,64	
	Rango		13,06	
	Amplitud intercuartil		7,42	
	Asimetría		-1,166	
	Curtosis		1,034	1,741

MDRD4-IDMS·BSA

## Resumen del procesamiento de los casos

KDIGO	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
G1 ( $\geq 90$ )	51	100,0%	0	,0%	51	100,0%
G2 (60-89)	26	100,0%	0	,0%	26	100,0%
G3a (45-59)	12	100,0%	0	,0%	12	100,0%
G3b (30-44)	6	100,0%	0	,0%	6	100,0%
G4 (15-29)	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%

## Descriptivos

			Estadístico	Error típ.	
G1 ( $\geq 90$ )	Media		178,1453	12,94403	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	152,1464		
		Límite sup.	204,1441		
	Media recortada al 5%		167,3769		
	Mediana		151,1500		
	Varianza		8544,943		
	Desv. típ.		92,43886		
	Mínimo		90,61		
	Máximo		659,22		
	Rango		568,61		
	Amplitud intercuartil		78,60		
	Asimetría		3,096		,333
	Curtosis		14,011		,656
G2 (60-89)	Media		74,5669	1,98333	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	70,4822		
		Límite sup.	78,6517		
	Media recortada al 5%		74,4576		
	Mediana		70,7950		
	Varianza		102,274		
	Desv. típ.		10,11305		
	Mínimo		61,55		
	Máximo		89,83		
	Rango		28,28		
	Amplitud intercuartil		20,14		
	Asimetría		,237		,456
	Curtosis		-1,635		,887



			Estadístico	Error típ.
G3a (45-59)	Media		53,0658	1,32486
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	50,1498 55,9818	
	Media recortada al 5%		53,1148	
	Mediana		54,3200	
	Varianza		21,063	
	Desv. típ.		4,58945	
	Mínimo		46,01	
	Máximo		59,24	
	Rango		13,23	
	Amplitud intercuartil		9,32	
	Asimetría		-,464	,637
	Curtosis		-1,233	1,232
	G3b (30-44)	Media		35,2433
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inf. Límite sup.	30,5772 39,9094	
Media recortada al 5%			35,1159	
Mediana			34,2500	
Varianza			19,770	
Desv. típ.			4,44630	
Mínimo			30,93	
Máximo			41,85	
Rango			10,92	
Amplitud intercuartil			7,88	
Asimetría			,554	,845
Curtosis			-1,486	1,741
G4 (15-29)		Media		25,3080
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf. Límite sup.	18,3252 32,2908	
	Media recortada al 5%		25,5633	
	Mediana		28,3300	
	Varianza		31,626	
	Desv. típ.		5,62373	
	Mínimo		16,22	
	Máximo		29,80	
	Rango		13,58	
	Amplitud intercuartil		9,38	
	Asimetría		-1,405	,913
	Curtosis		1,312	2,000

## CKD-EPI

## Resumen del procesamiento de los casos

KDIGO	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
G1 ( $\geq 90$ )	57	100,0%	0	,0%	57	100,0%
G2 (60-89)	23	100,0%	0	,0%	23	100,0%
G3a (45-59)	7	100,0%	0	,0%	7	100,0%
G3b (30-44)	8	100,0%	0	,0%	8	100,0%
G4 (15-29)	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%

## Descriptivos

			Estadístico	Error típ.	
G1 ( $\geq 90$ )	Media		117,8061	2,92202	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	111,9526		
		Límite sup.	123,6597		
	Media recortada al 5%		116,1545		
	Mediana		110,0400		
	Varianza		486,678		
	Desv. típ.		22,06078		
	Mínimo		90,23		
	Máximo		205,46		
	Rango		115,23		
	Amplitud intercuartil		27,69		
	Asimetría		1,346		,316
	Curtosis		3,021		,623
G2 (60-89)	Media		75,0548	1,80743	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	71,3064		
		Límite sup.	78,8032		
	Media recortada al 5%		75,1100		
	Mediana		74,1800		
	Varianza		75,136		
	Desv. típ.		8,66813		
	Mínimo		60,85		
	Máximo		88,16		
	Rango		27,31		
	Amplitud intercuartil		14,10		
	Asimetría		-,026		,481
	Curtosis		-1,255		,935

			Estadístico	Error típ.
G3a (45-59)	Media		53,4200	1,89151
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	48,7916	
		Límite sup.	58,0484	
	Media recortada al 5%		53,6056	
	Mediana		54,6000	
	Varianza		25,045	
	Desv. típ.		5,00446	
	Mínimo		45,50	
	Máximo		58,00	
	Rango		12,50	
	Amplitud intercuartil		9,84	
	Asimetría		-,744	,794
	Curtosis		-1,054	1,587
G3b (30-44)	Media		37,1200	1,54802
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	33,4595	
		Límite sup.	40,7805	
	Media recortada al 5%		37,0350	
	Mediana		35,4200	
	Varianza		19,171	
	Desv. típ.		4,37845	
	Mínimo		32,31	
	Máximo		43,46	
	Rango		11,15	
	Amplitud intercuartil		8,51	
	Asimetría		,467	,752
	Curtosis		-1,749	1,481
G4 (15-29)	Media		24,2780	2,23175
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	18,0817	
		Límite sup.	30,4743	
	Media recortada al 5%		24,4633	
	Mediana		24,5900	
	Varianza		24,904	
	Desv. típ.		4,99034	
	Mínimo		16,41	
	Máximo		28,81	
	Rango		12,40	
	Amplitud intercuartil		8,70	
	Asimetría		-1,108	,913
	Curtosis		1,098	2,000

## CKD-EPI-BSA

## Resumen del procesamiento de los casos

KDIGO	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
G1 ( $\geq 90$ )	58	100,0%	0	,0%	58	100,0%
G2 (60-89)	23	100,0%	0	,0%	23	100,0%
G3a (45-59)	8	100,0%	0	,0%	8	100,0%
G3b (30-44)	7	100,0%	0	,0%	7	100,0%
G4 (15-29)	4	100,0%	0	,0%	4	100,0%

## Descriptivos

			Estadístico	Error típ.	
G1 ( $\geq 90$ )	Media		117,4369	2,69496	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	112,0403		
		Límite sup.	122,8335		
	Media recortada al 5%		116,1410		
	Mediana		113,3750		
	Varianza		421,242		
	Desv. típ.		20,52418		
	Mínimo		90,34		
	Máximo		182,49		
	Rango		92,15		
	Amplitud intercuartil		29,51		
	Asimetría		,832		,314
	Curtosis		,452		,618
G2 (60-89)	Media		72,2848	1,47462	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	69,2266		
		Límite sup.	75,3430		
	Media recortada al 5%		72,1030		
	Mediana		72,5900		
	Varianza		50,013		
	Desv. típ.		7,07202		
	Mínimo		60,02		
	Máximo		88,52		
	Rango		28,50		
	Amplitud intercuartil		10,44		
	Asimetría		,191		,481
	Curtosis		-,107		,935

			Estadístico	Error típ.
G3a (45-59)	Media		53,2175	1,64503
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	49,3276	
		Límite sup.	57,1074	
	Media recortada al 5%		53,3367	
	Mediana		53,6350	
	Varianza		21,649	
	Desv. típ.		4,65284	
	Mínimo		45,26	
	Máximo		59,03	
	Rango		13,77	
	Amplitud intercuartil		7,86	
	Asimetría		-0,518	
	Curtosis		-0,473	1,481
G3b (30-44)	Media		35,1900	1,56499
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	31,3606	
		Límite sup.	39,0194	
	Media recortada al 5%		35,0972	
	Mediana		35,4100	
	Varianza		17,144	
	Desv. típ.		4,14057	
	Mínimo		30,77	
	Máximo		41,28	
	Rango		10,51	
	Amplitud intercuartil		7,47	
	Asimetría		,264	
	Curtosis		-1,662	1,587
G4 (15-29)	Media		24,2800	3,05511
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inf.	14,5573	
		Límite sup.	34,0027	
	Media recortada al 5%		24,4522	
	Mediana		25,8300	
	Varianza		37,335	
	Desv. típ.		6,11021	
	Mínimo		16,06	
	Máximo		29,40	
	Rango		13,34	
	Amplitud intercuartil		11,30	
	Asimetría		-1,027	
	Curtosis		-0,233	2,619

### 5.3 PARÀMETRES FARMACOCINÈTICS DEL GANCICLOVIR

Els valors dels paràmetres farmacocinètics de ganciclovir es detallen a la *Taula 14*.

La  $C_0$  mitjana de ganciclovir va ser de 5.7 ( $\pm 2.0$ ) mcg/dl i la mediana de 5.3 amb un interval de 2.5 a 13.3 mcg/dl.

La  $K_{el}$  mitjana va ser de 0.108 ( $\pm 0.073$ )  $h^{-1}$  amb un interval de 0.011 a 0.381  $h^{-1}$ . El CI mitjà va ser de 2.0 ( $\pm 1.4$ ) ml/(kg·min) amb un interval de 0.2 a 7.1 ml/(kg·min). Tant la  $K_{el}$  com el CI de ganciclovir van mostrar una distribució simètrica.

La  $T_{1/2}$  mitjana de ganciclovir va ser de 11.5 ( $\pm 10.9$ ) h i la mediana de 6.4 h amb un interval que va de 1.8 a 60.9 h.

L'AUC mitjana de ganciclovir va ser de 92.8 ( $\pm 84.3$ ) mcg·h/ml i la mediana de 51.0 mcg·h/ml amb un interval de 10.9 a 407.3 mcg·h/ml. L'AUC 24 h mitjana va ser de 137.2 ( $\pm 103.8$ ) mcg·h/ml i la mediana de 93.1 mcg·h/ml amb un interval de 21.9 a 457.3 mcg·h/ml. En els setanta-u (71) pacients que van rebre tractament amb ganciclovir dues vegades al dia, l'AUC 24 h mitjana va ser de 130 ( $\pm 100.8$ ) mcg·h/ml amb una mediana de 89.1 mcg·h/ml.

*Taula 14. Paràmetres farmacocinètics de ganciclovir a la població general (N=100).*

	Mitjana $\pm$ DE	Mediana (min - max)
<b><math>C_0</math></b> (mcg/dl)	5.7 $\pm$ 2.0	5.3 (2.5 – 13.3)
<b><math>K_{el}</math></b> ( $h^{-1}$ )	0.108 $\pm$ 0.073	0.108 (0.011 - 0.381)
<b>CI</b> [ml/(kg·min)]	2.0 $\pm$ 1.4	2.0 (0.2 – 7.1)
<b><math>T_{1/2}</math></b> (h)	11.5 $\pm$ 10.9	6.4 (1.8 – 60.9)
<b>AUC</b> (mcg·h/ml)	92.8 $\pm$ 84.3	51.0 (10.9 – 407.3)
<b>AUC 24h</b> (mcg·h/ml)	137.2 $\pm$ 103.8	93.1 (21.9 – 457.3)

Els valors dels paràmetres farmacocinètics de ganciclovir per al grup d'aprenentatge i de validació es detallen a la *Taula 15*.

*Taula 15. Paràmetres farmacocinètics de ganciclovir als grups d'aprenentatge i de validació*

	<b>Grup d'aprenentatge (mitjana ± DE)</b>	<b>Grup de validació (mitjana ± DE)</b>
<b>C<sub>0</sub></b> (mcg/dl)	5.7 ± 2.1	5.8 ± 1.6
<b>Ke<sub>1</sub></b> (h <sup>-1</sup> )	0.108 ± 0.070	0.110 ± 0.081
<b>Cl</b> [ml/(kg·min)]	2.0 ± 1.3	2.1 ± 1.5
<b>T<sub>1/2</sub></b> (h)	11.4 ± 11.1	11.8 ± 10.8
<b>AUC</b> (mcg·h/ml)	88.9 ± 76.6	104.0 ± 104.0
<b>AUC 24h</b> (mcg·h/ml)	134.8 ± 101.3	112.3 ± 103.8

L'ANOVA entre les dues subpoblacions no va mostrar diferències estadísticament significatives per a cap dels paràmetres farmacocinètics, tal i com es pot veure a la *Taula 16*. L'anàlisi estadística completa està detallada a l'apartat 5.1.2.

Taula 16. ANOVA entre les dues subpoblacions de pacients per als paràmetres farmacocinètics de ganciclovir

		Suma de quadrats	gl	Mitjana quadràtica	F	Sig.
<b>C<sub>0</sub></b>	<b>Inter-grups</b>	0.001	1	0.001	0.000	0.987
	<b>Intra-grups</b>	395.393	98	4.035		
	<b>Total</b>	395.394	99			
<b>Kel</b>	<b>Inter-grups</b>	0.000	1	0.000	0.021	0.885
	<b>Intra-grups</b>	0.523	98	0.005		
	<b>Total</b>	0.523	99			
<b>Cl</b>	<b>Inter-grups</b>	0.036	1	0.036	0.019	0.890
	<b>Intra-grups</b>	183.639	98	1.874		
	<b>Total</b>	183.675	99			
<b>T<sub>1/2</sub></b>	<b>Inter-grups</b>	3.189	1	3.189	0.026	0.871
	<b>Intra-grups</b>	11847.080	98	120.889		
	<b>Total</b>	11850.269	99			
<b>AUC</b>	<b>Inter-grups</b>	4345.341	1	4345.341	0.609	0.437
	<b>Intra-grups</b>	698744.082	98	7130.042		
	<b>Total</b>	703089.423	99			
<b>AUC 24h</b>	<b>Inter-grups</b>	1580.028	1	1580.028	0.145	0.704
	<b>Intra-grups</b>	1064861.275	98	10865.931		
	<b>Total</b>	1066441.302	99			

Una anàlisi de regressió lineal múltiple va permetre descartar una possible col·linealitat entre els paràmetres biodemogràfics i analítics amb els paràmetres farmacocinètics de ganciclovir (Cl, T<sub>1/2</sub> i AUC) a la població general. L'anàlisi estadística es detalla a l'apartat 5.3.1.



5.3.1 REGRESSIÓ LINEAL MÚLTIPLE ENTRE LES VARIABLES BIODEMOGRÀFIQUES I ANALÍTIQUES, I ELS PARÀMETRES FARMACOCINÈTICS DE GANCICLOVIR A LA POBLACIÓ GENERAL (N=100)

*ACLARIMENT DE GANCICLOVIR (CI)*

Regressió lineal múltiple entre el CI de ganciclovir i els paràmetres biodemogràfics (edat, sexe, pes i talla)

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Edad, Sexo, Peso, Talla(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,310(a)	,096	,058	1,32204

a Variables predictoras: (Constante), Edad, Sexo, Peso, Talla

**ANOVA(b)**

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1 Regresión	17,635	4	4,409	2,522	,046(a)
Residual	166,041	95	1,748		
Total	183,675	99			

a Variables predictoras: (Constante), Edad, Sexo, Peso, Talla

b Variable dependiente: CI

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados		t	Sig.
	B	Error típ.	Beta	B		
1 (Constante)	5,525	3,628			1,523	,131
Edad	-,015	,010	-,161		-1,561	,122
Sexo	,236	,376	,082		,626	,533
Peso	-,013	,010	-,159		-1,380	,171
Talla	-1,096	2,161	-,074		-,507	,613

a Variable dependiente: CI

Regressió lineal múltiple entre el CI de ganciclovir i els paràmetres analítics de funció renal [creatinina (Cr), urea] i hepàtica [albúmina, bilirrubina total (BT), bilirrubina parcial (BS)]

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cr, Urea, Albumina, BT, BS(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,664(a)	,441	,401	,99104

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, Albumina, BT, BS

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	54,243	5	10,849	11,046	,000(a)
	Residual	68,751	70	,982		
	Total	122,994	75			

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, Albumina, BT, BS

b Variable dependiente: CI

**Coefficientes(a)**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	2,602	,425			6,124	,000
	Cr	-,658	,233	-,322		-2,827	,006
	Urea	-,007	,002	-,347		-3,047	,003
	Albumina	,243	,143	,156		1,695	,094
	BT	-,035	,070	-,083		-,490	,626
	BS	-,032	,044	-,124		-,734	,466

a Variable dependiente: CI

Regressió lineal múltiple entre el CI de ganciclovir i els paràmetres analítics de funció renal [creatinina (Cr), urea]

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cr, Urea(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,619(a)	,383	,370	1,08120

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	70,282	2	35,141	30,061	,000(a)
	Residual	113,393	97	1,169		
	Total	183,675	99			

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea

b Variable dependiente: CI

**Coeficientes(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	3,414	,216			15,795	,000
	Cr	-,823	,218	-,362		-3,768	,000
	Urea	-,008	,002	-,339		-3,525	,001

a Variable dependiente: CI

Regressió lineal múltiple entre el CI de ganciclovir i els paràmetres analítics de funció hepàtica [albúmina, bilirrubina total (BT), bilirrubina parcial (BS)]

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Albumina, BT, BS(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,326(a)	,106	,069	1,23552

a Variables predictoras: (Constante), Albumina, BT, BS

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	13,085	3	4,362	2,857	,043(a)
	Residual	109,908	72	1,527		
	Total	122,994	75			

a Variables predictoras: (Constante), Albumina, BT, BS

b Variable dependiente: CI

**Coefficientes(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	1,873	,503			3,722	,000
	Albumina	,091	,176	,058		,516	,608
	BT	-,047	,087	-,111		-,536	,594
	BS	-,058	,054	-,223		-1,076	,286

a Variable dependiente: CI

SEMIVIDA D'ELIMINACIÓ DE GANCICLOVIR ( $T_{1/2}$ )

Regressió lineal múltiple entre la  $T_{1/2}$  de ganciclovir i els paràmetres biodemogràfics (edat, sexe, pes i talla)

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Edad, Sexo, Peso, Talla(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,294(a)	,086	,048	10,67650

a Variables predictoras: (Constante), Edad, Sexo, Peso, Talla

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1021,447	4	255,362	2,240	,070(a)
	Residual	10828,822	95	113,988		
	Total	11850,269	99			

a Variables predictoras: (Constante), Edad, Sexo, Peso, Talla

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Coeficientes(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	-1,596	29,301			-,054	,957
	Edad	,117	,078	,155		1,495	,138
	Sexo	-1,587	3,037	-,069		-,523	,602
	Peso	,137	,079	,200		1,730	,087
	Talla	-1,189	17,452	-,010		-,068	,946

a Variable dependiente:  $T_{1/2}$

Regressió lineal múltiple entre la  $T_{1/2}$  de ganciclovir i els paràmetres analítics de funció renal [creatinina (Cr), urea] i hepàtica [albúmina, bilirrubina total (BT), bilirrubina parcial (BS)]

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cr, Urea, Albumina, BT, BS(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,840(a)	,705	,684	5,69949

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, Albumina, BT, BS

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	5440,641	5	1088,128	33,497	,000(a)
	Residual	2273,890	70	32,484		
	Total	7714,531	75			

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, Albumina, BT, BS

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Coeficientes(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	1,632	2,443		,668		,506
	Cr	6,187	1,338	,383	4,625		,000
	Urea	,082	,014	,503	6,076		,000
	Albumina	-1,272	,823	-,103	-1,545		,127
	BT	,280	,405	,085	,691		,492
	BS	,207	,253	,100	,817		,417

a Variable dependiente:  $T_{1/2}$

Regressió lineal múltiple entre la  $T_{1/2}$  de ganciclovir i els paràmetres analítics de funció renal [creatinina (Cr), urea]

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cr, Urea(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,757(a)	,574	,565	7,21826

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	6796,249	2	3398,124	65,219	,000(a)
	Residual	5054,020	97	52,103		
	Total	11850,269	99			

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Coeficientes(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	-2,294	1,443			-1,589	,115
	Cr	8,501	1,459	,466		5,828	,000
	Urea	,073	,015	,392		4,905	,000

a Variable dependiente:  $T_{1/2}$

Regressió lineal múltiple entre la  $T_{1/2}$  de ganciclovir i els paràmetres analítics de funció hepàtica [albúmina, bilirrubina total (BT), bilirrubina parcial (BS)]

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Albumina, BT, BS(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,342(a)	,117	,080	9,72649

a Variables predictoras: (Constante), Albumina, BT, BS

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	903,002	3	301,001	3,182	,029(a)
	Residual	6811,528	72	94,605		
	Total	7714,531	75			

a Variables predictoras: (Constante), Albumina, BT, BS

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Coefficientes(a)**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	9,038	3,961		2,282	,025	
	Albumina	,315	1,386	,026	,227	,821	
	BT	,442	,684	,133	,646	,520	
	BS	,456	,425	,221	1,073	,287	

a Variable dependiente:  $T_{1/2}$



ÀREA SOTA LA CORBA DE CONCENTRACIÓ PLASMÀTICA-TEMPS (AUC) DE GANCICLOVIR

Regressió lineal múltiple entre l'AUC de ganciclovir i els paràmetres biodemogràfics (edat, sexe, pes i talla)

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Edad, Sexo, Peso, Talla, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,378(a)	,143	,097	98,62359

a Variables predictoras: (Constante), Edad, Sexo, Peso, Talla, G\_DTD

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	152139,672	5	30427,934	3,128	,012(a)
	Residual	914301,630	94	9726,613		
	Total	1066441,302	99			

a Variables predictoras: (Constante), Edad, Sexo, Peso, Talla, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	23,421	271,208		,086	,931	
	Edad	2,229	,721	,313	3,092	,003	
	Sexo	8,227	28,178	,037	,292	,771	
	Peso	1,007	,732	,156	1,376	,172	
	Talla	-41,169	162,361	-,036	-,254	,800	
	G_DTD	-,021	,040	-,051	-,520	,605	

a Variable dependiente: AUC

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Edad, Sexo, Peso, Talla, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,379(a)	,144	,098	98,55383

a Variables predictoras: (Constante), Edad, Sexo, Peso, Talla, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	153432,619	5	30686,524	3,159	,011(a)
	Residual	913008,683	94	9712,858		
	Total	1066441,302	99			

a Variables predictoras: (Constante), Edad, Sexo, Peso, Talla, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	39,153	270,691			,145	,885
	Edad	2,226	,720	,312	3,091	3,091	,003
	Sexo	9,252	28,287	,042	,327	,327	,744
	Peso	,833	,763	,129	1,091	1,091	,278
	Talla	-41,998	161,746	-,037	-,260	-,260	,796
	G_DTD/kg	-1,692	2,664	-,065	-,635	-,635	,527

a Variable dependiente: AUC

Regressió lineal múltiple entre l'AUC de ganciclovir i els paràmetres analítics de funció renal [creatinina (Cr), urea] i hepàtica [albúmina, bilirrubina total (BT), bilirrubina parcial (BS)]

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cr, Urea, Albumina, BT, BS, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,693(a)	,480	,435	78,98748

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, Albumina, BT, BS, G\_DTD

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	396974,301	6	66162,384	10,605	,000(a)
	Residual	430492,516	69	6239,022		
	Total	827466,817	75			

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, Albumina, BT, BS, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	79,656	40,147			1,984	,051
	Cr	60,288	18,564	,360		3,248	,002
	Urea	,401	,199	,237		2,017	,048
	Albumina	-43,520	11,513	-,342		-3,780	,000
	BT	17,038	5,627	,497		3,028	,003
	BS	-2,433	3,529	-,114		-,689	,493
	G_DTD	,142	,039	,358		3,634	,001

a Variable dependiente: AUC

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cr, Urea, Albumina, BT, BS, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,667(a)	,444	,396	81,63765

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, Albumina, BT, BS, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	367602,121	6	61267,020	9,193	,000(a)
	Residual	459864,696	69	6664,706		
	Total	827466,817	75			

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, Albumina, BT, BS, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	80,718	44,456			1,816	,074
	Cr	63,363	19,300	,378		3,283	,002
	Urea	,379	,209	,224		1,814	,074
	Albumina	-40,532	11,828	-,318		-3,427	,001
	BT	17,079	5,819	,498		2,935	,005
	BS	-2,534	3,657	-,118		-,693	,491
	G_DTD/kg	7,732	2,742	,303		2,820	,006

a Variable dependiente: AUC

Regressió lineal múltiple entre l'AUC de ganciclovir i els paràmetres analítics de funció renal [creatinina (Cr), urea]

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cr, Urea, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,496(a)	,246	,222	91,51821

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, G\_DTD

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	262385,386	3	87461,795	10,442	,000(a)
	Residual	804055,917	96	8375,582		
	Total	1066441,302	99			

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados		t		Sig.	
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.			
1	(Constante)	4,924	32,191		,153		,879		
	Cr	61,032	18,569	,352	3,287		,001		
	Urea	,460	,200	,261	2,302		,023		
	G_DTD	,076	,040	,186	1,885		,062		

a Variable dependiente: AUC

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cr, Urea, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,486(a)	,236	,212	92,10888

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	251972,878	3	83990,959	9,900	,000(a)
	Residual	814468,425	96	8484,046		
	Total	1066441,302	99			

a Variables predictoras: (Constante), Cr, Urea, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	8,938	35,543			,251	,802
	Cr	63,489	18,979	,366	3,345	3,345	,001
	Urea	,446	,203	,253	2,191	2,191	,031
	G_DTD/kg	4,163	2,757	,160	1,510	1,510	,134

a Variable dependiente: AUC

Regressió lineal múltiple entre l'AUC de ganciclovir i els paràmetres analítics de funció hepàtica [albúmina, bilirrubina total (BT), bilirrubina parcial (BS)]

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Albumina, BT, BS, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,501(a)	,251	,208	93,45139

a Variables predictoras: (Constante), Albumina, BT, BS, G\_DTD

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	207412,250	4	51853,063	5,937	,000(a)
	Residual	620054,566	71	8733,163		
	Total	827466,817	75			

a Variables predictoras: (Constante), Albumina, BT, BS, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados		t	Sig.
	B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1 (Constante)	175,282	42,833		4,092		,000
Albumina	-30,803	13,336	-,242	-2,310		,024
BT	17,493	6,572	,510	2,662		,010
BS	-1,177	4,119	-,055	-,286		,776
G_DTD	,061	,042	,153	1,458		,149

a Variable dependiente: AUC

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Albumina, BT, BS, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,480(a)	,230	,187	94,70550

a Variables predictoras: (Constante), Albumina, BT, BS, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	190658,491	4	47664,623	5,314	,001(a)
	Residual	636808,325	71	8969,131		
	Total	827466,817	75			

a Variables predictoras: (Constante), Albumina, BT, BS, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.	
1	(Constante)	193,704	44,802		4,324		,000
	Albumina	-29,596	13,493	-,232	-2,193		,032
	BT	17,571	6,661	,513	2,638		,010
	BS	-1,647	4,187	-,077	-,393		,695
	G_DTD/kg	1,224	2,729	,048	,449		,655

a Variable dependiente: AUC



## 5.4 ASSOCIACIÓ ENTRE ELS ESTIMADORS DE FUNCIÓ RENAL I L'ACLARIMENT DE GANCICLOVIR

### Grup d'aprenentatge

Es va determinar la relació entre els estimadors de funció renal i els paràmetres d'eliminació i exposició de ganciclovir (CI,  $T_{1/2}$  i AUC) mitjançant un model de regressió lineal univariant. A l'anàlisi es van incloure 70 pacients, 4 pacients van ser descartats per presentar una TFG per CKD-EPI  $>150$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

L'anàlisi de regressió lineal entre el CI del ganciclovir i les 5 fórmules d'estimació de la funció renal es resumeix a la *Taula 17*. A l'apartat 5.4.1 es detalla l'anàlisi estadística completa tant del CI de ganciclovir com de la resta de paràmetres farmacocinètics,  $T_{1/2}$  i AUC.

*Taula 17. Regressió lineal entre el CI del ganciclovir i els 5 estimadors de funció renal per al grup d'aprenentatge*

Fórmula d'estimació	Recta de regressió	R <sup>2</sup>	Significació
<b>Cockcroft-Gault</b>	CI = 0.394 + 0.020·ClCr	0.281	0.000
<b>MDRD4-IDMS</b>	CI = 0.779 + 0.011·TFG	0.324	0.000
<b>MDRD4-IDMS·BSA</b>	CI = 0.791 + 0.010·TFG	0.308	0.000
<b>CKD-EPI</b>	CI = -0.133 + 0.023·TFG	0.360	0.000
<b>CKD-EPI·BSA</b>	CI = 0.041 + 0.021·TFG	0.301	0.000

Hi ha una associació significativa entre el CI del ganciclovir i les diferents fórmules d'estimació de la funció renal (en tots els casos,  $p = 0.000$ ). El millor estimador de funció renal és el CKD-EPI ( $R^2 = 0.360$ ) i pot explicar el 36% de la variabilitat del CI del ganciclovir. Cockcroft-Gault és el pitjor, explicant un 28% d'aquesta ( $R^2 = 0.281$ ).

Per a la resta de paràmetres estudiats,  $T_{1/2}$  i AUC, igualment hi ha una associació

significativa (en tots els casos,  $p = 0.000$ ) i CKD-EPI és la fórmula que millor pot explicar aquesta associació ( $R^2 = 0.359$  per a  $T_{1/2}$ ,  $R^2 = 0.340$  per a AUC\_DTD/kg i  $R^2 = 0.348$  per a AUC\_DTD).

La regressió a través de l'origen entre CKD-EPI, millor estimador de funció renal, i el CI de ganciclovir va mostrar significació estadística ( $p = 0.000$ ) i un  $R^2$  de 0.897. A l'apartat 5.4.2 es detalla l'anàlisi estadística completa .

### Grup de validació

En el grup validació es va determinar igualment la relació entre els estimadors de funció renal i els paràmetres d'eliminació i exposició de ganciclovir (CI,  $T_{1/2}$  i AUC) mitjançant un model de regressió lineal univariant. A l'anàlisi es van incloure 26 pacients. No es va descartar cap pacient ja que tots tenien una TFG per CKD-EPI  $< 150 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .

L'anàlisi de regressió lineal entre el CI del ganciclovir i les 5 fórmules d'estimació de la funció renal es resumeix a la *Taula 18*. A l'apartat 5.4.3 es detalla l'anàlisi estadística completa tant del CI de ganciclovir com de la resta de paràmetres farmacocinètics,  $T_{1/2}$  i AUC.

*Taula 18. Regressió lineal entre el CI del ganciclovir i els 5 estimadors de funció renal per al grup de validació*

Fórmula d'estimació	Recta de regressió	$R^2$	Significació
<b>Cockcroft-Gault</b>	$CI = 0.506 + 0.020 \cdot ClCr$	0.201	0.022
<b>MDRD4-IDMS</b>	$CI = 0.777 + 0.012 \cdot TFG$	0.287	0.005
<b>MDRD4-IDMS-BSA</b>	$CI = 0.943 + 0.010 \cdot TFG$	0.214	0.017
<b>CKD-EPI</b>	$CI = -0.542 + 0.030 \cdot TFG$	0.416	0.000
<b>CKD-EPI-BSA</b>	$CI = 0.076 + 0.022 \cdot TFG$	0.269	0.007

Hi ha una associació significativa entre el CI de ganciclovir i les diferents fórmules d'estimació de la funció renal (en tots els casos,  $p < 0.050$ ). El millor estimador de funció renal és el CKD-EPI ( $R^2 = 0.416$ ) i pot explicar el 42% de la variabilitat del CI de ganciclovir. Cockcroft-Gault és el pitjor, explicant un 20% d'aquesta ( $R^2 = 0.201$ ).

Per a la resta de paràmetres estudiats,  $T_{1/2}$  i AUC, igualment hi ha una associació significativa (en tots els casos,  $p < 0.050$ ) i CKD-EPI és la fórmula que millor pot explicar aquesta associació ( $R^2 = 0.579$  per a  $T_{1/2}$ ,  $R^2 = 0.578$  per a AUC\_DTD i  $R^2 = 0.580$  per a AUC\_DTD/kg ).

5.4.1 REGRESSIÓ LINEAL SIMPLE ENTRE LES 5 FÓRMULES D'ESTIMACIÓ DE FUNCIO RENAL I ELS PARÀMETRES FARMACOCINÈTICS DE GANCICLOVIR (CI, T<sub>1/2</sub> i AUC) AL GRUP D'APRENTATGE (TFG\_CKD-EPI <150 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, N=70)

ACLARIMENT DE GANCICLOVIR (CI)

Cockcroft-Gault

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cockcroft-Gault(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,530(a)	,281	,270	1,11274

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	32,896	1	32,896	26,568	,000(a)
	Residual	84,197	68	1,238		
	Total	117,093	69			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

b Variable dependiente: CI

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coef. estand. Beta	t Límite inf.	Sig. Límite sup.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
1 (Constante)	,394	,331		1,192	,238	-,266	1,055
Cockcroft-Gault	,020	,004	,530	5,154	,000	,012	,028

a Variable dependiente: CI

## MDRD4-IDMS

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,569(a)	,324	,314	1,07865

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	37,976	1	37,976	32,640	,000(a)
	Residual	79,117	68	1,163		
	Total	117,093	69			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

b Variable dependiente: CI

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				Beta	Límite inf.
1 (Constante)	,779	,243		3,203	,002	,294	1,264
MDRD4-IDMS	,011	,002	,569	5,713	,000	,007	,014

a Variable dependiente: CI

## MDRD4-IDMS·BSA

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,555(a)	,308	,297	1,09191

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	36,019	1	36,019	30,211	,000(a)
	Residual	81,074	68	1,192		
	Total	117,093	69			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

b Variable dependiente: CI

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
			Beta	Límite inf.	Límite sup.		
1 (Constante)	,791	,249		3,177	,002	,294	1,288
MDRD4-IDMS·BSA	,010	,002	,555	5,496	,000	,007	,014

a Variable dependiente: CI

CKD-EPI

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,600(a)	,360	,351	1,04980

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	42,151	1	42,151	38,247	,000(a)
	Residual	74,942	68	1,102		
	Total	117,093	69			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

b Variable dependiente: CI

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
	1 (Constante)	-,133	,360		-,369	,713	-,852
CKD-EPI	,023	,004	,600	6,184	,000	,016	,031

a Variable dependiente: CI

## CKD-EPI-BSA

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI-BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,548(a)	,301	,290	1,09732

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI-BSA

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	35,213	1	35,213	29,244	,000(a)
	Residual	81,880	68	1,204		
	Total	117,093	69			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI-BSA

b Variable dependiente: CI

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
			Beta	Límite inf.	Límite sup.		
1 (Constante)	,041	,378		,109	,913	-,712	,795
CKD-EPI-BSA	,021	,004	,548	5,408	,000	,013	,029

a Variable dependiente: CI



SEMIVIDA D'ELIMINACIÓ DE GANCICLOVIR ( $T_{1/2}$ )

Cockcroft-Gault

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cockcroft-Gault(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,434(a)	,188	,177	10,20865

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1645,888	1	1645,888	15,793	,000(a)
	Residual	7086,721	68	104,216		
	Total	8732,609	69			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	22,787	3,036		7,506	,000	16,730	28,845
Cockcroft-Gault	-,143	,036	-,434	-3,974	,000	-,215	-,071

a Variable dependiente:  $T_{1/2}$

## MDRD4-IDMS

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$ 

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,445(a)	,198	,186	10,14872

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1728,851	1	1728,851	16,786	,000(a)
	Residual	7003,758	68	102,996		
	Total	8732,609	69			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$ 

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
			Beta	Límite inf.	Límite sup.		
1 (Constante)	19,684	2,287		8,607	,000	15,121	24,248
MDRD4-IDMS	-,071	,017	-,445	-4,097	,000	-,106	-,037

a Variable dependiente:  $T_{1/2}$

## MDRD4-IDMS·BSA

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,421(a)	,178	,166	10,27648

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1551,394	1	1551,394	14,690	,000(a)
	Residual	7181,215	68	105,606		
	Total	8732,609	69			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	19,387	2,343		8,275	,000	14,712	24,062
MDRD4-IDMS·BSA	-,068	,018	-,421	-3,833	,000	-,104	-,033

a Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## CKD-EPI

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,599(a)	,359	,350	9,07047

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	3138,018	1	3138,018	38,141	,000(a)
	Residual	5594,591	68	82,273		
	Total	8732,609	69			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	29,764	3,113		9,561	,000	23,552	35,976
CKD-EPI	-,200	,032	-,599	-6,176	,000	-,264	-,135

a Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

CKD-EPI-BSA

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI-BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,547(a)	,299	,289	9,48850

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI-BSA

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	2610,461	1	2610,461	28,995	,000(a)
	Residual	6122,148	68	90,032		
	Total	8732,609	69			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI-BSA

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	28,227	3,265		8,645	,000	21,712	34,742
CKD-EPI-BSA	-,181	,034	-,547	-5,385	,000	-,248	-,114

a Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

ÀREA SOTA LA CORBA DE CONCENTRACIÓ PLASMÀTICA-TEMPS (AUC) DE GANCICLOVIR

Cockcroft-Gault

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cockcroft-Gault, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,518(a)	,269	,247	89,53551

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	197467,354	2	98733,677	12,316	,000(a)
	Residual	537112,723	67	8016,608		
	Total	734580,076	69			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	235,697	30,561		7,712	,000	174,697	296,696
Cockcroft-Gault	-1,607	,324	-,531	-4,959	,000	-2,254	-,960
G_DTD	,052	,041	,136	1,275	,207	-,030	,134

a Variable dependiente: AUC

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cockcroft-Gault, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,501(a)	,251	,229	90,61512

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	184436,416	2	92218,208	11,231	,000(a)
	Residual	550143,661	67	8211,099		
	Total	734580,076	69			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	254,362	32,372		7,857	,000	189,747	318,977
Cockcroft-Gault	-1,518	,321	-,501	-4,728	,000	-2,159	-,877
G_DTD/kg	,066	2,551	,003	,026	,979	-5,026	5,159

a Variable dependiente: AUC

## MDRD4-IDMS

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,499(a)	,249	,227	90,72331

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	183121,955	2	91560,978	11,124	,000(a)
	Residual	551458,121	67	8230,718		
	Total	734580,076	69			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	205,721	27,538		7,470	,000	150,754	260,687
MDRD4-IDMS	-,739	,157	-,502	-4,713	,000	-1,052	-,426
G_DTD	,029	,041	,075	,705	,483	-,053	,110

a Variable dependiente: AUC



**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	MDRD4-IDMS, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**RESUMEN DEL MODELO**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,495(a)	,245	,223	90,97342

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	180077,129	2	90038,564	10,879	,000(a)
	Residual	554502,948	67	8276,163		
	Total	734580,076	69			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**COEFICIENTES(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	212,514	26,931		7,891	,000	158,759	266,269
MDRD4-IDMS	-,735	,158	-,499	-4,653	,000	-1,051	-,420
G_DTD/kg	,919	2,582	,038	,356	,723	-4,234	6,073

a Variable dependiente: AUC

## MDRD4-IDMS·BSA

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,490(a)	,240	,217	91,28350

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	176290,662	2	88145,331	10,578	,000(a)
	Residual	558289,414	67	8332,678		
	Total	734580,076	69			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	203,456	27,599		7,372	,000	148,368	258,544
MDRD4-IDMS·BSA	-,735	,160	-,494	-4,595	,000	-1,055	-,416
G_DTD	,033	,041	,086	,804	,424	-,049	,115

a Variable dependiente: AUC

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,483(a)	,234	,211	91,66663

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	171594,408	2	85797,204	10,211	,000(a)
	Residual	562985,669	67	8402,771		
	Total	734580,076	69			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	216,288	27,807		7,778	,000	160,786	271,791
MDRD4-IDMS·BSA	-,721	,160	-,484	-4,507	,000	-1,041	-,402
G_DTD/kg	,282	2,586	,012	,109	,913	-4,879	5,443

a Variable dependiente: AUC

## CKD-EPI

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,590(a)	,348	,329	84,52824

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	255863,532	2	127931,766	17,905	,000(a)
	Residual	478716,544	67	7145,023		
	Total	734580,076	69			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t		Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.		Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	273,778	31,685		8,640	,000	210,534	337,023
CKD-EPI	-1,854	,310	-,607	-5,980	,000	-2,472	-1,235
G_DTD	,063	,039	,165	1,627	,108	-,014	,141

a Variable dependiente: AUC

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	CKD-EPI, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**RESUMEN DEL MODELO**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,583(a)	,340	,320	85,07486

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	249652,061	2	124826,030	17,247	,000(a)
	Residual	484928,016	67	7237,732		
	Total	734580,076	69			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**COEFICIENTES(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	279,618	31,287		8,937	,000	217,169	342,067
CKD-EPI	-1,853	,316	-,607	-5,863	,000	-2,484	-1,222
G_DTD/kg	3,301	2,491	,137	1,325	,190	-1,671	8,272

a Variable dependiente: AUC

## CKD-EPI-BSA

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI-BSA, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,566(a)	,320	,300	86,34166

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI-BSA, G\_DTD

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	235102,957	2	117551,478	15,768	,000(a)
	Residual	499477,120	67	7454,882		
	Total	734580,076	69			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI-BSA, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	264,742	31,942		8,288	,000	200,984	328,499
CKD-EPI-BSA	-1,790	,319	-,590	-5,612	,000	-2,427	-1,153
G_DTD	,073	,040	,189	1,801	,076	-,008	,153

a Variable dependiente: AUC

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI·BSA, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,541(a)	,293	,272	88,04623

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	215186,791	2	107593,395	13,879	,000(a)
	Residual	519393,286	67	7752,139		
	Total	734580,076	69			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	277,167	33,412		8,296	,000	210,477	343,857
CKD-EPI·BSA	-1,668	,317	-,550	-5,258	,000	-2,302	-1,035
G_DTD/kg	1,652	2,517	,069	,656	,514	-3,372	6,676

a Variable dependiente: AUC

5.4.2 REGRESSIÓ A TRAVÉS DE L'ORIGEN ENTRE L'EQUACIÓ CKD-EPI I L'ACLARIMENT DE GANCICLOVIR AL GRUP D'APRENENTATGE

TFG\_CKD-EPI >150 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, N=70

**Variables introducidas/eliminadas(b,c)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: Cl

c Regresión lineal a través del origen

**Resumen del modelo(c,d)**

Modelo	R	R cuadrado(a)	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,897(b)	,805	,802	1,04321

a Para la regresión a través del origen (el modelo sin término de intersección), R cuadrado mide la proporción de la variabilidad de la variable dependiente explicado por la regresión a través del origen. NO SE PUEDE comparar lo anterior con la R cuadrado para los modelos que incluyen una intersección.

b Variables predictoras: CKD-EPI

c Variable dependiente: Cl

d Regresión lineal a través del origen

**ANOVA(c,d)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	309,817	1	309,817	284,683	,000(a)
	Residual	75,092	69	1,088		
	Total	384,909(b)	70			

a Variables predictoras: CKD-EPI

b Esta suma de cuadrados total no se ha corregido para la constante porque la constante es cero para la regresión a través del origen.

c Variable dependiente: Cl

d Regresión lineal a través del origen

**Coefficientes(a,b)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 CKD-EPI	,022	,001	,897	16,873	,000	,019	,024

a Variable dependiente: Cl

b Regresión lineal a través del origen



TFG\_CKD-EPI <90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, N=30

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b,c)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	CKD-EPI(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

c Regresión lineal a través del origen

**RESUMEN DEL MODELO(c,d)**

Modelo	R	R cuadrado(a)	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,899(b)	,808	,802	,63452

a Para la regresión a través del origen (el modelo sin término de intersección), R cuadrado mide la proporción de la variabilidad de la variable dependiente explicado por la regresión a través del origen. NO SE PUEDE comparar lo anterior con la R cuadrado para los modelos que incluyen una intersección.

b Variables predictoras: CKD-EPI

**ANOVA(c,d)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	49,229	1	49,229	122,272	,000(a)
	Residual	11,676	29	,403		
	Total	60,905(b)	30			

a Variables predictoras: CKD-EPI

b Esta suma de cuadrados total no se ha corregido para la constante porque la constante es cero para la regresión a través del origen.

c Variable dependiente: CI

d Regresión lineal a través del origen

**COEFICIENTES(a,b)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 CKD-EPI	,020	,002	,899	11,058	,000	,017	,024

a Variable dependiente: CI

b Regresión lineal a través del origen

5.4.3 REGRESSIÓ LINEAL SIMPLE ENTRE LES 5 FÓRMULES D'ESTIMACIÓ DE LA FUNCIO RENAL I ELS PARÀMETRES FARMACOCINÈTICS DE GANCICLOVIR (CI,  $T_{1/2}$  i AUC) AL GRUP DE VALIDACIÓ (TFG\_CKD-EPI >150 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, N=26)

**ACLARIMENT DE GANCICLOVIR (CI)**

Cockcroft-Gault

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cockcroft-Gault(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,448(a)	,201	,167	1,38806

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	11,612	1	11,612	6,027	,022(a)
	Residual	46,241	24	1,927		
	Total	57,853	25			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

b Variable dependiente: CI

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
1 (Constante)	,506	,688		,736	,469	-,915	1,927
Cockcroft-Gault	,020	,008	,448	2,455	,022	,003	,037

a Variable dependiente: CI

MDRD4-IDMS

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,536(a)	,287	,258	1,31062

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	16,627	1	16,627	9,680	,005(a)
	Residual	41,226	24	1,718		
	Total	57,853	25			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

b Variable dependiente: CI

**Coefficientes(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.				B	Error típ.
		B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1	(Constante)	,777	,486		1,600	,123	-,225	1,779
	MDRD4-IDMS	,012	,004	,536	3,111	,005	,004	,020

a Variable dependiente: CI

MDRD4-IDMS·BSA

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**RESUMEN DEL MODELO**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,463(a)	,214	,181	1,37650

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	12,379	1	12,379	6,533	,017(a)
	Residual	45,474	24	1,895		
	Total	57,853	25			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

b Variable dependiente: CI

**COEFICIENTES(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	,943	,513		1,836	,079	-,117	2,002
MDRD4-IDMS·BSA	,010	,004	,463	2,556	,017	,002	,019

a Variable dependiente: CI

## CKD-EPI

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,645(a)	,416	,392	1,18623

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	24,082	1	24,082	17,114	,000(a)
	Residual	33,771	24	1,407		
	Total	57,853	25			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

b Variable dependiente: CI

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
1 (Constante)	-,542	,670		-,809	,426	-1,926	,841
CKD-EPI	,030	,007	,645	4,137	,000	,015	,045

a Variable dependiente: CI

## CKD-EPI·BSA

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,519(a)	,269	,239	1,32747

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	15,561	1	15,561	8,831	,007(a)
	Residual	42,292	24	1,762		
	Total	57,853	25			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA

b Variable dependiente: CI

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				Beta	Límite inf.
1 (Constante)	,076	,716		,106	,917	-1,403	1,554
CKD-EPI·BSA	,022	,008	,519	2,972	,007	,007	,038

a Variable dependiente: CI

SEMIVIDA D'ELIMINACIÓ DE GANCICLOVIR ( $T_{1/2}$ )

Cockcroft-Gault

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cockcroft-Gault(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,548(a)	,300	,271	9,22629

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	875,814	1	875,814	10,289	,004(a)
	Residual	2042,986	24	85,124		
	Total	2918,800	25			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
1 (Constante)	25,248	4,576		5,517	,000	15,803	34,693
Cockcroft-Gault	-,174	,054	-,548	-3,208	,004	-,287	-,062

a Variable dependiente:  $T_{1/2}$

## MDRD4-IDMS

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,584(a)	,341	,314	8,95073

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	996,026	1	996,026	12,432	,002(a)
	Residual	1922,774	24	80,116		
	Total	2918,800	25			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	21,686	3,316		6,539	,000	14,842	28,531
MDRD4-IDMS	-,093	,026	-,584	-3,526	,002	-,147	-,038

a Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>



MDRD4-IDMS·BSA

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,548(a)	,301	,271	9,22278

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	877,370	1	877,370	10,315	,004(a)
	Residual	2041,431	24	85,060		
	Total	2918,800	25			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	21,163	3,440		6,152	,000	14,063	28,263
MDRD4-IDMS·BSA	-,086	,027	-,548	-3,212	,004	-,142	-,031

a Variable dependiente:  $T_{1/2}$

CKD-EPI

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,761(a)	,579	,562	7,15304

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1690,816	1	1690,816	33,046	,000(a)
	Residual	1227,985	24	51,166		
	Total	2918,800	25			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	33,562	4,043		8,302	,000	25,218	41,906
CKD-EPI	-,253	,044	-,761	-5,749	,000	-,344	-,162

a Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## CKD-EPI·BSA

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,662(a)	,438	,415	8,26773

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1278,273	1	1278,273	18,700	,000(a)
	Residual	1640,527	24	68,355		
	Total	2918,800	25			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	29,739	4,461		6,666	,000	20,532	38,947
CKD-EPI·BSA	-,203	,047	-,662	-4,324	,000	-,300	-,106

a Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

ÀREA SOTA LA CORBA DE CONCENTRACIÓ PLASMÀTICA-TEMPS (AUC) DE GANCICLOVIR

Cockcroft-Gault

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cockcroft-Gault, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,599(a)	,359	,303	93,79037

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	113134,047	2	56567,023	6,431	,006(a)
	Residual	202322,567	23	8796,633		
	Total	315456,614	25			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
	1 (Constante)	297,535	53,923		5,518	,000	185,986
Cockcroft-Gault	-1,979	,587	-,598	-3,371	,003	-3,194	-,764
G_DTD	-,001	,085	-,003	-,016	,988	-,177	,174

a Variable dependiente: AUC

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	Cockcroft-Gault, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**RESUMEN DEL MODELO**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,649(a)	,421	,370	89,14817

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	132666,483	2	66333,241	8,347	,002(a)
	Residual	182790,131	23	7947,397		
	Total	315456,614	25			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**COEFICIENTES(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf	Límite sup	B	Error típ.
1 (Constante)	351,501	56,205		6,254	,000	235,233	467,769
Cockcroft-Gault	-1,799	,538	-,544	-3,343	,003	-2,912	-,686
G_DTD/kg	-9,376	5,981	-,255	-1,568	,131	-21,748	2,995

a Variable dependiente: AUC

## MDRD4-IDMS

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,645(a)	,416	,365	89,48644

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	131276,707	2	65638,353	8,197	,002(a)
	Residual	184179,907	23	8007,822		
	Total	315456,614	25			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
1 (Constante)	288,278	48,856		5,901	,000	187,211	389,344
MDRD4-IDMS	-1,013	,264	-,614	-3,840	,001	-1,558	-,467
G_DTD	-,072	,077	-,150	-,936	,359	-,230	,087

a Variable dependiente: AUC

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,660(a)	,435	,386	88,02774

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	137232,306	2	68616,153	8,855	,001(a)
	Residual	178224,308	23	7748,883		
	Total	315456,614	25			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	300,946	48,395		6,219	,000	200,833	401,058
MDRD4-IDMS	-,936	,270	-,567	-3,471	,002	-1,493	-,378
G_DTD/kg	-7,781	6,013	-,212	-1,294	,208	-20,219	4,657

a Variable dependiente: AUC

## MDRD4-IDMS·BSA

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,598(a)	,357	,301	93,89976

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	112661,810	2	56330,905	6,389	,006(a)
	Residual	202794,804	23	8817,165		
	Total	315456,614	25			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	270,743	49,861		5,430	,000	167,598	373,888
MDRD4-IDMS·BSA	-,934	,278	-,570	-3,359	,003	-1,509	-,359
G_DTD	-,050	,081	-,105	-,620	,541	-,218	,118

a Variable dependiente: AUC



**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,637(a)	,406	,354	90,25769

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	128088,246	2	64044,123	7,862	,003(a)
	Residual	187368,368	23	8146,451		
	Total	315456,614	25			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	305,950	50,500		6,058	,000	201,484	410,417
MDRD4-IDMS·BSA	-,870	,270	-,531	-3,216	,004	-1,429	-,310
G_DTD/kg	-9,229	6,073	-,251	-1,520	,142	-21,792	3,334

a Variable dependiente: AUC

## CKD-EPI

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,760(a)	,578	,541	76,07601

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	182342,763	2	91171,381	15,753	,000(a)
	Residual	133113,851	23	5787,559		
	Total	315456,614	25			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	368,039	48,255		7,627	,000	268,215	467,863
CKD-EPI	-2,640	,488	-,764	-5,406	,000	-3,650	-1,630
G_DTD	,007	,068	,014	,098	,923	-,133	,147

a Variable dependiente: AUC

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,761(a)	,580	,543	75,93932

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	182820,667	2	91410,333	15,851	,000(a)
	Residual	132635,947	23	5766,780		
	Total	315456,614	25			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	376,484	47,651		7,901	,000	277,912	475,057
CKD-EPI	-2,556	,521	-,740	-4,909	,000	-3,633	-1,479
G_DTD/kg	-1,686	5,544	-,046	-,304	,764	-13,155	9,782

a Variable dependiente: AUC

## CKD-EPI-BSA

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI-BSA, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,659(a)	,434	,385	88,07830

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI-BSA, G\_DTD

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	137027,534	2	68513,767	8,832	,001(a)
	Residual	178429,080	23	7757,786		
	Total	315456,614	25			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI-BSA, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	318,502	51,989		6,126	,000	210,955	426,049
CKD-EPI-BSA	-2,202	,551	-,690	-3,995	,001	-3,343	-1,062
G_DTD	,040	,083	,084	,485	,632	-,131	,211

a Variable dependiente: AUC

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	CKD-EPI·BSA, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**RESUMEN DEL MODELO**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,670(a)	,449	,401	86,92854

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	141655,488	2	70827,744	9,373	,001(a)
	Residual	173801,125	23	7556,571		
	Total	315456,614	25			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**COEFICIENTES(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	354,156	54,388		6,512	,000	241,646	466,666
CKD-EPI·BSA	-1,911	,531	-,598	-3,598	,002	-3,010	-,812
G_DTD/kg	-5,653	6,118	-,154	-,924	,365	-18,309	7,002

a Variable dependiente: AUC

## 5.5 ASSOCIACIÓ ENTRE ELS ESTIMADORS DE FUNCIÓ RENAL I L'ACLARIMENT DE GANCICLOVIR EN PACIENTS AMB IR

Per al subgrup de pacients amb funció renal deteriorada (TFG per CKD-EPI  $<90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) del grup d'aprenentatge es va realitzar una regressió lineal univariant per a determinar la relació entre els estimadors de funció renal i els paràmetres d'eliminació i exposició de ganciclovir (Cl, T<sub>1/2</sub> i AUC). A l'anàlisi es van incloure 30 pacients.

A la *Taula 19* s'especifiquen el R<sup>2</sup> i el grau de significació resultants de la regressió lineal entre el Cl de ganciclovir i les 5 fórmules d'estimació de la funció renal. A l'apartat 5.5.1 es detalla l'anàlisi estadística completa tant del Cl de ganciclovir com de la resta de paràmetres farmacocinètics, T<sub>1/2</sub> i AUC.

*Taula 19. Regressió lineal entre el Cl de ganciclovir i Cockcroft-Gault per al subgrup de pacients amb IR*

Fórmula d'estimació	R <sup>2</sup>	Significació
Cockcroft-Gault	0.028	0.377
MDRD4-IDMS	0.284	0.002
MDRD4-IDMS·BSA	0.105	0.081
CKD-EPI	0.307	0.001
CKD-EPI·BSA	0.122	0.058

Els estimadors de funció renal que mostren una associació estadísticament significativa amb el Cl de ganciclovir són MDRD4-IDMS i CKD-EPI.

En quant la T<sub>1/2</sub> hi ha una associació estadísticament significativa amb les fórmules d'estimació de la funció renal a excepció de Cockcroft-Gault. Per l'AUC, cap fórmula mostra una associació estadísticament significativa.

La regressió a través de l'origen entre CKD-EPI, millor estimador de funció renal, i el Cl de ganciclovir va mostrar significació estadística ( $p = 0.000$ ) i un R<sup>2</sup> de 0.808. A l'apartat 5.4.2 es detalla l'anàlisi estadística completa .

5.5.1 REGRESSIÓ LINEAL SIMPLE ENTRE LES 5 FÓRMULES D'ESTIMACIÓ DE FUNCIO RENAL I ELS PARÀMETRES FARMACOCINÈTICS DE GANCICLOVIR (CI, T<sub>1/2</sub> i AUC) EN EL SUBGRUP DE PACIENTS AMB IR AL GRUP D'APRENTATGE (TFG\_CKD-EPI <90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, N=30)

ACLARIMENT DE GANCICLOVIR (CI)

Cockcroft-Gault

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cockcroft-Gault(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,167(a)	,028	-,007	,76398

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,470	1	,470	,804	,377(a)
	Residual	16,343	28	,584		
	Total	16,812	29			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

b Variable dependiente: CI

**Coeficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	,915	,359		2,549	,017	,180	1,651
Cockcroft-Gault	,006	,006	,167	,897	,377	-,007	,019

a Variable dependiente: CI

MDRD4-IDMS

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	MDRD4-IDMS(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**RESUMEN DEL MODELO**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,533(a)	,284	,258	,65582

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	4,769	1	4,769	11,089	,002(a)
	Residual	12,043	28	,430		
	Total	16,812	29			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

b Variable dependiente: CI

**COEFICIENTES(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				Beta	Límite inf.
1 (Constante)	,081	,360		,224	,825	-,658	,819
MDRD4-IDMS	,020	,006	,533	3,330	,002	,008	,033

a Variable dependiente: CI



## MDRD4-IDMS·BSA

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,323(a)	,105	,073	,73326

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1,757	1	1,757	3,268	,081(a)
	Residual	15,055	28	,538		
	Total	16,812	29			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

b Variable dependiente: CI

**Coeficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	,597	,366		1,631	,114	-,153	1,346
MDRD4-IDMS·BSA	,011	,006	,323	1,808	,081	-,001	,023

a Variable dependiente: CI

## CKD-EPI

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,554(a)	,307	,283	,64484

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	5,169	1	5,169	12,431	,001(a)
	Residual	11,643	28	,416		
	Total	16,812	29			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

b Variable dependiente: CI

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				Beta	Límite inf.
1 (Constante)	,095	,338		,281	,781	-,597	,788
CKD-EPI	,019	,005	,554	3,526	,001	,008	,030

a Variable dependiente: CI

## CKD-EPI·BSA

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,350(a)	,122	,091	,72591

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	2,058	1	2,058	3,905	,058(a)
	Residual	14,754	28	,527		
	Total	16,812	29			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA

b Variable dependiente: CI

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	,574	,349		1,644	,111	-,141	1,289
CKD-EPI·BSA	,010	,005	,350	1,976	,058	,000	,021

a Variable dependiente: CI

SEMIVIDA D'ELIMINACIÓ DE GANCICLOVIR ( $T_{1/2}$ )

Cockcroft-Gault

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cockcroft-Gault(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,313(a)	,098	,066	13,54724

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	559,608	1	559,608	3,049	,092(a)
	Residual	5138,775	28	183,528		
	Total	5698,382	29			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$

**Coeficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	27,595	6,369		4,333	,000	14,549	40,642
Cockcroft-Gault	-,197	,113	-,313	-1,746	,092	-,427	,034

a Variable dependiente:  $T_{1/2}$

## MDRD4-IDMS

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$ 

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,599(a)	,359	,336	11,42285

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	2044,901	1	2044,901	15,672	,000(a)
	Residual	3653,481	28	130,481		
	Total	5698,382	29			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS

b Variable dependiente:  $T_{1/2}$ 

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	40,781	6,276		6,498	,000	27,925	53,638
MDRD4-IDMS	-,424	,107	-,599	-3,959	,000	-,644	-,205

a Variable dependiente:  $T_{1/2}$

MDRD4-IDMS·BSA

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,466(a)	,217	,189	12,62224

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1237,397	1	1237,397	7,767	,009(a)
	Residual	4460,985	28	159,321		
	Total	5698,382	29			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

**Coeficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	33,682	6,298		5,348	,000	20,780	46,584
MDRD4-IDMS·BSA	-,282	,101	-,466	-2,787	,009	-,490	-,075

a Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## CKD-EPI

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,596(a)	,356	,333	11,45237

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	2025,994	1	2025,994	15,447	,001(a)
	Residual	3672,389	28	131,157		
	Total	5698,382	29			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	39,466	6,004		6,573	,000	27,168	51,765
CKD-EPI	-,377	,096	-,596	-3,930	,001	-,573	-,180

a Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

CKD-EPI·BSA

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,470(a)	,221	,193	12,59049

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	1259,813	1	1259,813	7,947	,009(a)
	Residual	4438,569	28	158,520		
	Total	5698,382	29			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA

b Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
1 (Constante)	33,140	6,056		5,473	,000	20,736	45,545
CKD-EPI·BSA	-,257	,091	-,470	-2,819	,009	-,444	-,070

a Variable dependiente: T<sub>1/2</sub>



ÀREA SOTA LA CORBA DE CONCENTRACIÓ PLASMÀTICA-TEMPS (AUC) DE GANCICLOVIR

Cockcroft-Gault

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	Cockcroft-Gault, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,329(a)	,108	,042	115,39322

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	43670,188	2	21835,094	1,640	,213(a)
	Residual	359521,091	27	13315,596		
	Total	403191,278	29			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
	1 (Constante)	242,126	59,794		4,049	,000	119,440
Cockcroft-Gault	-1,723	1,013	-,327	-1,701	,100	-3,802	,356
G_DTD	,108	,095	,218	1,138	,265	-,086	,302

a Variable dependiente: AUC

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	Cockcroft-Gault, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**RESUMEN DEL MODELO**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,263(a)	,069	,000	117,88975

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	27945,433	2	13972,716	1,005	,379(a)
	Residual	375245,846	27	13897,994		
	Total	403191,278	29			

a Variables predictoras: (Constante), Cockcroft-Gault, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**COEFICIENTES(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	258,940	65,991		3,924	,001	123,538	394,342
Cockcroft-Gault	-1,347	,980	-,255	-1,375	,180	-3,358	,663
G_DTD/kg	1,714	5,211	,061	,329	,745	-8,977	12,406

a Variable dependiente: AUC

## MDRD4-IDMS

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,331(a)	,110	,044	115,30835

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	44198,839	2	22099,420	1,662	,209(a)
	Residual	358992,439	27	13296,016		
	Total	403191,278	29			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1(Constante)	251,842	63,425		3,971	,000	121,705	381,980
MDRD4-IDMS	-2,386	1,392	-,400	-1,714	,098	-5,243	,471
G_DTD	,180	,115	,365	1,563	,130	-,056	,416

a Variable dependiente: AUC

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	MDRD4-IDMS, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**RESUMEN DEL MODELO**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,257(a)	,066	-,003	118,09249

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	26653,710	2	13326,855	,956	,397(a)
	Residual	376537,569	27	13945,836		
	Total	403191,278	29			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**COEFICIENTES(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	255,099	64,900		3,931	,001	121,936	388,262
MDRD4-IDMS	-1,787	1,335	-,300	-1,338	,192	-4,527	,953
G_DTD/kg	6,504	6,289	,232	1,034	,310	-6,400	19,409

a Variable dependiente: AUC

## MDRD4-IDMS·BSA

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,289(a)	,083	,016	116,99393

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	33626,612	2	16813,306	1,228	,309(a)
	Residual	369564,667	27	13687,580		
	Total	403191,278	29			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
1 (Constante)	231,141	59,886		3,860	,001	108,265	354,017
MDRD4_IDMS_BSA	-1,607	1,114	-,315	-1,442	,161	-3,894	,679
G_DTD	,139	,108	,283	1,293	,207	-,082	,360

a Variable dependiente: AUC

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	MDRD4-IDMS·BSA, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,199(a)	,040	-,032	119,76253

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	15928,531	2	7964,265	,555	,580(a)
	Residual	387262,748	27	14343,065		
	Total	403191,278	29			

a Variables predictoras: (Constante), MDRD4-IDMS·BSA, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	235,598	63,441		3,714	,001	105,427	365,768
MDRD4-IDMS·BSA	-,997	1,000	-,196	-,997	,328	-3,049	1,055
G_DTD/kg	3,310	5,503	,118	,601	,553	-7,982	14,601

a Variable dependiente: AUC

## CKD-EPI

## Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

## Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,376(a)	,142	,078	113,22536

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	57051,766	2	28525,883	2,225	,127(a)
	Residual	346139,512	27	12819,982		
	Total	403191,278	29			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

## Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	256,160	59,762		4,286	,000	133,538	378,782
CKD-EPI	-2,394	1,190	-,450	-2,012	,054	-4,835	,047
G_DTD	,190	,110	,385	1,722	,097	-,036	,416

a Variable dependiente: AUC

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	CKD-EPI, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**RESUMEN DEL MODELO**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,307(a)	,094	,027	116,31236

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	37920,004	2	18960,002	1,401	,264(a)
	Residual	365271,274	27	13528,566		
	Total	403191,278	29			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**COEFICIENTES(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	262,817	61,141		4,299	,000	137,366	388,267
CKD-EPI	-1,894	1,157	-,356	-1,637	,113	-4,269	,480
G_DTD/kg	7,218	6,112	,257	1,181	,248	-5,321	19,758

a Variable dependiente: AUC



CKD-EPI·BSA

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CKD-EPI·BSA, G_DTD(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,330(a)	,109	,043	115,34133

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA, G\_DTD

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	43993,493	2	21996,747	1,653	,210(a)
	Residual	359197,785	27	13303,622		
	Total	403191,278	29			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA, G\_DTD

b Variable dependiente: AUC

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	236,569	57,585		4,108	,000	118,415	354,723
CKD-EPI·BSA	-1,671	,978	-,364	-1,709	,099	-3,677	,336
G_DTD	,149	,105	,302	1,421	,167	-,066	,364

a Variable dependiente: AUC

**VARIABLES INTRODUCIDAS/ELIMINADAS(b)**

Modelo	VARIABLES INTRODUCIDAS	VARIABLES ELIMINADAS	Método
1	CKD-EPI·BSA, G_DTD/kg(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: AUC

**RESUMEN DEL MODELO**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,241(a)	,058	-,012	118,60031

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA, G\_DTD/kg

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	23408,377	2	11704,188	,832	,446(a)
	Residual	379782,902	27	14066,033		
	Total	403191,278	29			

a Variables predictoras: (Constante), CKD-EPI·BSA, G\_DTD/kg

b Variable dependiente: AUC

**COEFICIENTES(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	243,872	61,103		3,991	,000	118,499	369,245
CKD-EPI·BSA	-1,109	,892	-,241	-1,243	,225	-2,938	,721
G_DTD/kg	3,639	5,445	,130	,668	,510	-7,533	14,810

a Variable dependiente: AUC

## 5.6 ASSOCIACIÓ ENTRE L'ACLARIMENT DE GANCICLOVIR CALCULAT I ESTIMAT PER ALS DIFERENTS ESTIMADORS DE FUNCIO RENAL. VALIDACIÓ DEL MODEL

El model es va validar mitjançant una regressió lineal univariant, una anàlisi de Bland-Altman i una prova de t de Student per a mostres aparellades entre el CI de ganciclovir estimat per als diferents estimadors de funció renal i el CI de ganciclovir calculat.

El CI de ganciclovir estimat es va calcular a partir de les rectes de regressió obtingudes al grup d'aprenentatge per a cada fórmula d'estimació tal i com s'indiquen a la *Taula 17*. El CI de ganciclovir calculat es va determinar a partir de l'equació  $CI = Kel \cdot Vd$  (*Taula 8*).

Per a cada pacient inclòs al grup de validació es va determinar el CI de ganciclovir calculat i l'estimat per a les 5 fórmules d'estimació de la funció renal.

### Regressió logística

L'anàlisi de regressió lineal es resumeix a la *Taula 20*. A l'apartat 5.6.1 es detalla l'anàlisi estadística completa .

*Taula 20. Regressió lineal entre el CI de ganciclovir estimat pels 5 estimadors de funció renal i el CI de ganciclovir calculat*

Fórmula d'estimació	Recta de regressió	R <sup>2</sup>	Significació
<b>Cockcroft-Gault</b>	$CI\_C = 0.111 + 1.004 \cdot CI\_E$	0.201	0.022
<b>MDRD4-IDMS</b>	$CI\_C = -0.071 + 1.088 \cdot CI\_E$	0.287	0.005
<b>MDRD4-IDMS·BSA</b>	$CI\_C = 0.131 + 1.026 \cdot CI\_E$	0.214	0.017
<b>CKD-EPI</b>	$CI\_C = -0.368 + 1.312 \cdot CI\_E$	0.416	0.000
<b>CKD-EPI·BSA</b>	$CI\_C = 0.032 + 1.068 \cdot CI\_E$	0.269	0.007

CI\_E: CI de ganciclovir estimat [ml/(kg·min)]; CI\_C: CI de ganciclovir calculat [ml/(kg·min)]

Hi ha una associació significativa entre el CI de ganciclovir calculat per a cada fórmula d'estimació de la funció renal i el CI de ganciclovir estimat (en tots els casos,  $p < 0.050$ ) amb la millor associació per a CKD-EPI ( $R^2 = 0.416$ ) i la pitjor associació per a Cockcroft-Gault ( $R^2 = 0.201$ ). A les *Figures 32-36* es representen les rectes de regressió del CI de ganciclovir estimat i calculat per a cada un dels estimadors de funció renal.

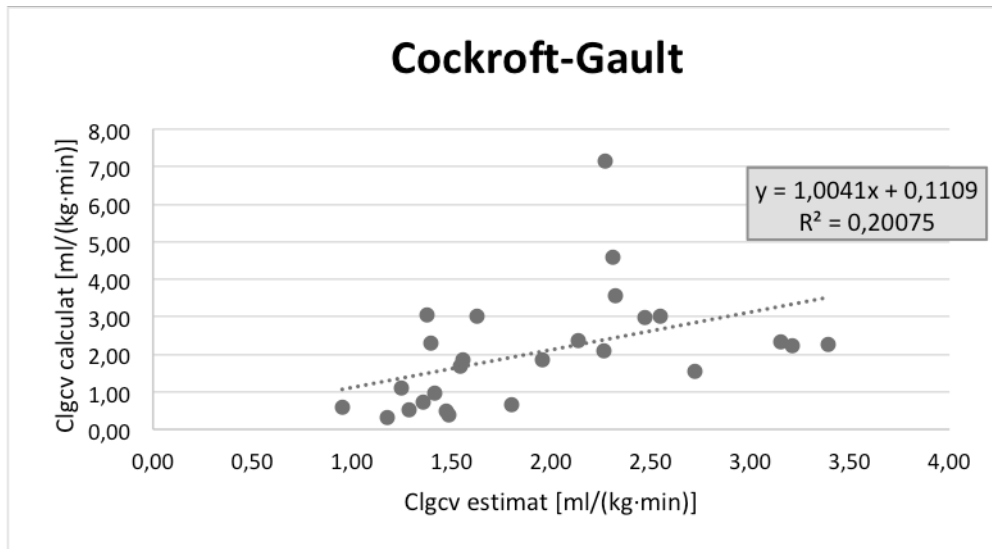


Figura 32. Regressió lineal entre el CI de ganciclovir estimat per Cockcroft-Gault i el CI de ganciclovir calculat

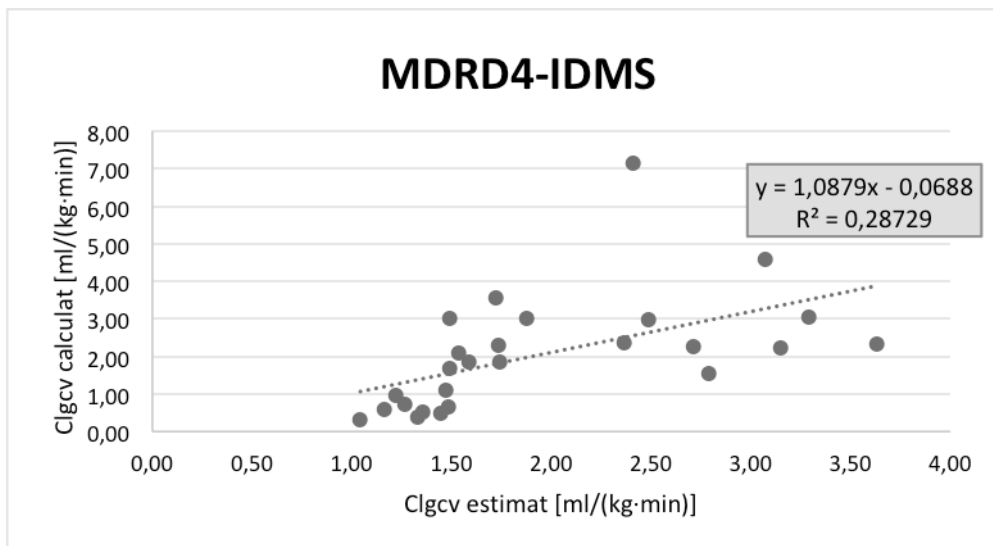


Figura 33. Regressió lineal entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS i el CI de ganciclovir calculat

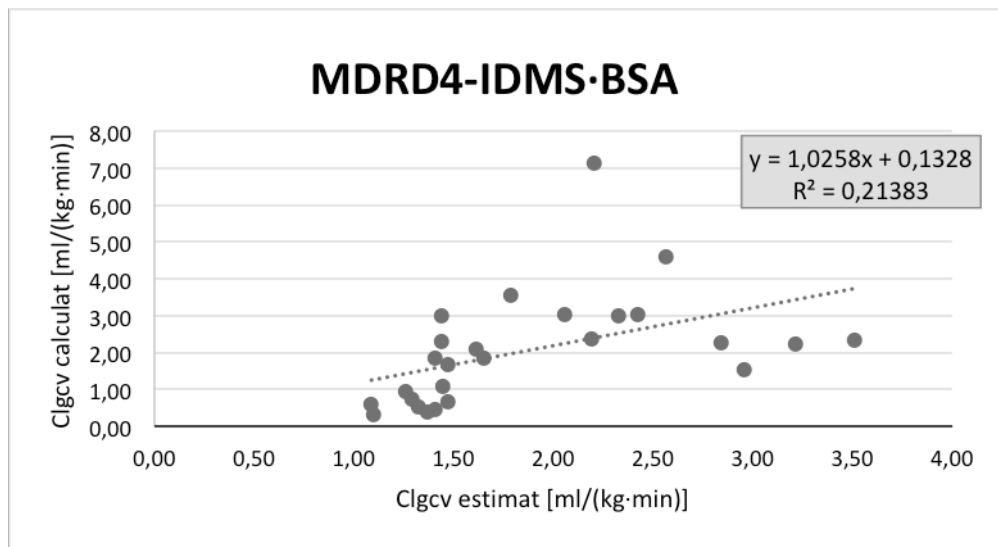


Figura 34. Regressió lineal entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS·BSA i el CI de ganciclovir calculat

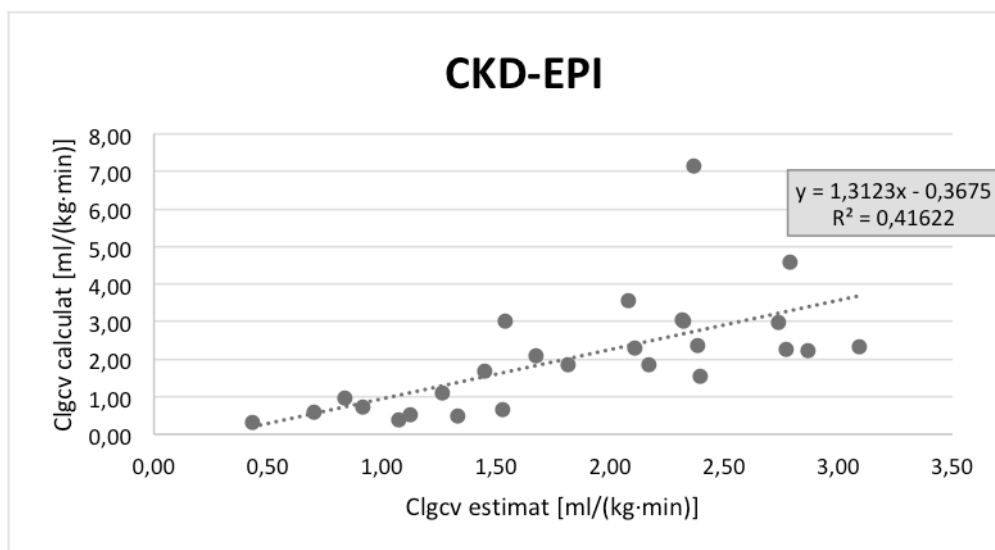


Figura 35. Regressió lineal entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI i el CI de ganciclovir calculat

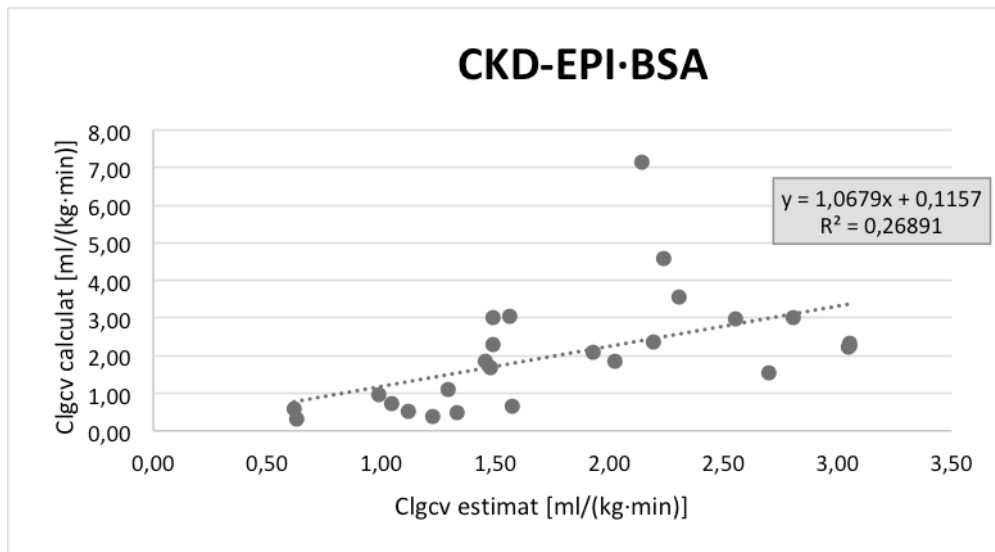


Figura 36. Regressió lineal entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI·BSA i el CI de ganciclovir calculat

#### Mètode de Bland-Altman

L'anàlisi de Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat i calculat per a cada un dels estimadors de funció renal s'especifica a les següents Taules i Figures:

- Cockcroft-Gault: Taules 21 i 22, i Figura 37.
- MDRD4-IDMS: Taules 23 i 24, i Figura 38.
- MDRD4-IDMS·BSA: Taules 25 i 26, i Figura 39.
- CKD-EPI: Taules 27 i 28, i Figura 40.
- CKD-EPI·BSA: Taules 29 i 30, i Figura 41.

Cockcroft-Gault

Taula 21. Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per Cockcroft-Gault i el calculat

Pacient	CI_E CI = 0.394 + 0.020·CICr	CI_C CI = Kel·Vd	Mitjana CI_E + CI_C / 2	Diferència CI_E – CI_C
1	2.26	2.09	2.18	-0.17
2	2.14	2.36	2.25	0.23
3	1.38	3.04	2.21	1.66
4	1.48	0.47	0.97	-1.01
5	1.29	0.53	0.91	-0.75
6	2.55	3.03	2.79	0.48
7	1.39	2.28	1.84	0.89
8	2.27	7.14	4.71	4.87
9	2.31	4.60	3.45	2.29
10	2.72	1.54	2.13	-1.18
11	3.21	2.24	2.73	-0.97
12	1.55	1.68	1.61	0.13
13	1.63	3.01	2.32	1.38

CI\_E: CI de ganciclovir estimat [ml/(kg·min)]; CI\_C: CI de ganciclovir calculat [ml/(kg·min)]

Taula 21. Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per Cockcroft-Gault i el calculat (continuació)

Pacient	CI_E CI = 0.394 + 0.020·ClCr	CI_C CI = Kel·Vd	Mitjana CI_E + CI_C / 2	Diferència CI_E – CI_C
14	2.32	3.55	2.94	1.23
15	1.36	0.72	1.04	-0.63
16	1.42	0.95	1.18	-0.47
17	1.56	1.84	1.70	0.28
18	1.95	1.86	1.90	-0.10
19	2.47	2.99	2.73	0.51
20	0.95	0.60	0.77	-0.35
21	1.80	0.65	1.23	-1.15
22	3.15	2.35	2.75	-0.81
23	1.25	1.09	1.17	-0.16
24	1.48	0.37	0.93	-1.11
25	3.39	2.25	2.82	-1.14
26	1.18	0.30	0.74	-0.88

CI\_E: CI de ganciclovir estimat [ml/(kg·min)]; CI\_C: CI de ganciclovir calculat [ml/(kg·min)]



Taula 22. Anàlisi Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per Cockcroft-Gault i el calculat

	Valors	IC95%	
Mitjana de les diferències	-0.1187	-0.6680	0.4307
DE	1.3600		
Mitjana de les diferències + 1.96·DE	2.5469	1.9976	3.0962
Mitjana de les diferències - 1.96·DE	-2.7843	-3.3336	-2.2350

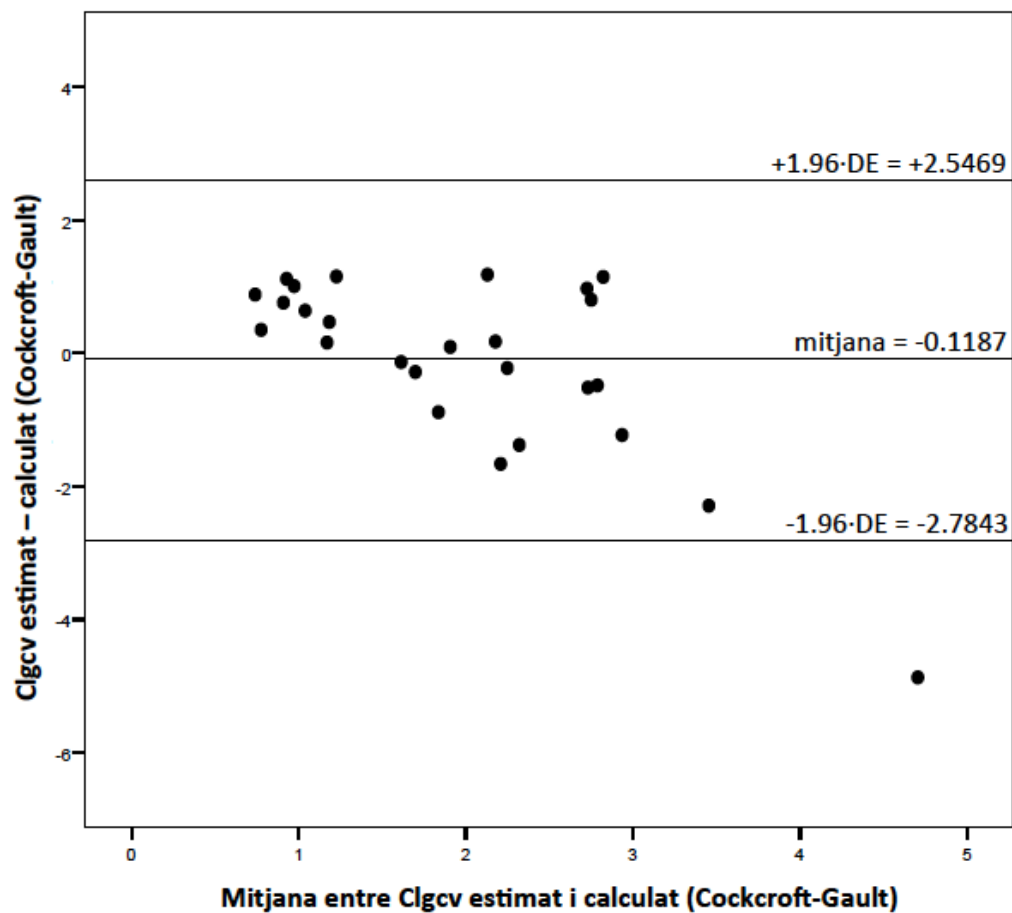


Figura 37. Gràfic Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per Cockcroft-Gault i el calculat

La diferència de mitjanes entre el CI de ganciclovir estimat per Cockcroft-Gault i el calculat és de -0.1187 (IC95% -0.6680 i 0.4307) ml/(kg·min) i els límits de concordança superior i inferior són de 2.5469 (IC95% 1.9976 i 3.0962) i -2.7843 (-3.3336 i -2.2350) ml/(kg·min).

MDRD4-IDMS

*Taula 23. Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS i el calculat*

Pacient	CI_E CI = 0.779 + 0.011·TFG	CI_C CI = Kel·Vd	Mitjana CI_E + CI_C / 2	Diferència CI_E – CI_C
1	1.54	2.09	1.81	0.56
2	2.37	2.36	2.37	0.00
3	3.29	3.04	3.17	-0.25
4	1.44	0.47	0.96	-0.97
5	1.36	0.53	0.95	-0.82
6	1.87	3.03	2.45	1.16
7	1.74	2.28	2.01	0.55
8	2.41	7.14	4.78	4.73
9	3.07	4.60	3.83	1.53
10	2.79	1.54	2.16	-1.25
11	3.15	2.24	2.70	-0.90

CI\_E: CI de ganciclovir estimat [ml/(kg·min)]; CI\_C: CI de ganciclovir calculat [ml/(kg·min)]

Taula 23. Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS i el calculat (continuació)

Pacient	CI_E CI = 0.779 + 0.011·TFG	CI_C CI = Kel·Vd	Mitjana CI_E + CI_C / 2	Diferència CI_E – CI_C
12	1.49	1.68	1.58	0.18
13	1.49	3.01	2.25	1.52
14	1.72	3.55	2.64	1.83
15	1.26	0.72	0.99	-0.54
16	1.22	0.95	1.09	-0.27
17	1.59	1.84	1.71	0.26
18	1.74	1.86	1.80	0.11
19	2.49	2.99	2.74	0.50
20	1.16	0.60	0.88	-0.56
21	1.49	0.65	1.07	-0.83
22	3.63	2.35	2.99	-1.29
23	1.47	1.09	1.28	-0.38
24	1.33	0.37	0.85	-0.96
25	2.71	2.25	2.48	-0.46
26	1.04	0.30	0.67	-0.74

CI\_E: CI de ganciclovir estimat [ml/(kg·min)]; CI\_C: CI de ganciclovir calculat [ml/(kg·min)]

Taula 24. Anàlisi Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS i el calculat

	Valors	IC95%	
Mitjana de les diferències	-0.1019	-0.6212	0.4175
DE	1.2858		
Mitjana de les diferències + 1.96·DE	2.4183	1.9942	2.9376
Mitjana de les diferències - 1.96·DE	-2.6221	-3.1414	-2.1028

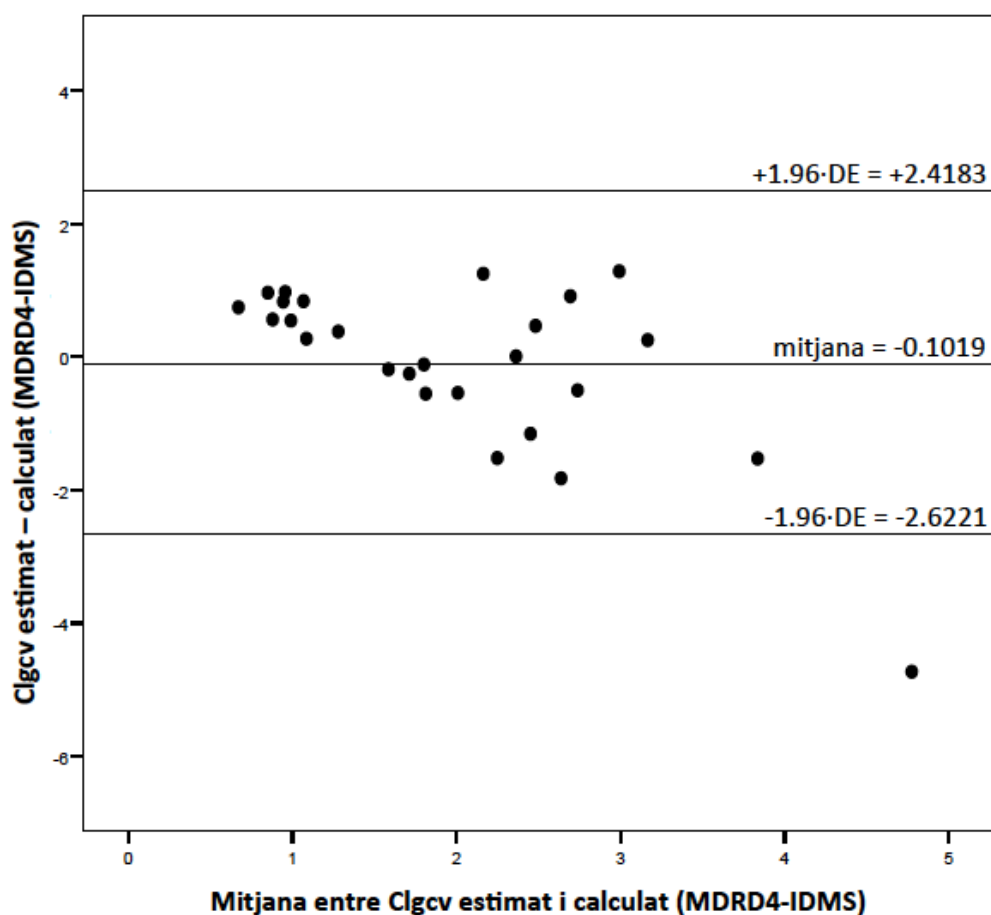


Figura 38. Gràfic Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS i el calculat

La diferència de mitjanes entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS i el calculat és de -0.1019 (IC95% -0.6212 i 0.4175) ml/(kg·min) i els límits de concordança superior i inferior són de 2.4183 (IC95% 1.9942 i 2.9376) i -2.6221 (-3.1414 i -2.1028) ml/(kg·min).

MDRD4-IDMS·BSA

*Taula 25. Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS·BSA i el calculat*

Pacient	CI_E CI = 0.791 + 0.010·TFG	CI_C CI = Kel·Vd	Mitjana CI_E + CI_C / 2	Diferència CI_E – CI_C
1	1.61	2.09	1.85	0.48
2	2.19	2.36	2.28	0.17
3	2.42	3.04	2.73	0.62
4	1.41	0.47	0.94	-0.94
5	1.32	0.53	0.93	-0.79
6	2.05	3.03	2.54	0.98
7	1.44	2.28	1.86	0.84
8	2.21	7.14	4.67	4.94
9	2.56	4.60	3.58	2.03
10	2.95	1.54	2.24	-1.42
11	3.21	2.24	2.73	-0.97

CI\_E: CI de ganciclovir estimat [ml/(kg·min)]; CI\_C: CI de ganciclovir calculat [ml/(kg·min)]

Taula 25. Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS·BSA i el calculat (continuació)

Pacient	CI_E CI = 0.791 + 0.010·TFG	CI_C CI = Kel·Vd	Mitjana CI_E + CI_C / 2	Diferència CI_E – CI_C
12	1.47	1.68	1.57	0.21
14	1.79	3.55	2.67	1.77
15	1.29	0.72	1.01	-0.57
16	1.26	0.95	1.10	-0.31
17	1.41	1.84	1.62	0.44
18	1.65	1.86	1.75	0.20
19	2.32	2.99	2.65	0.66
20	1.09	0.60	0.84	-0.49
21	1.47	0.65	1.06	-0.82
22	3.51	2.35	2.93	-1.16
23	1.44	1.09	1.27	-0.36
24	1.37	0.37	0.87	-0.99
25	2.84	2.25	2.55	-0.59
26	1.10	0.30	0.70	-0.80

CI\_E: CI de ganciclovir estimat [ml/(kg·min)]; CI\_C: CI de ganciclovir calculat [ml/(kg·min)]

Taula 26. Anàlisi Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS·BSA i el calculat

	Valors	IC95%	
Mitjana de les diferències	-0.1801	-0.7249	0.3647
DE	1.3488		
Mitjana de les diferències + 1.96·DE	2.4635	1.9187	3.0083
Mitjana de les diferències - 1.96·DE	-2.8237	-3.3685	-2.2789

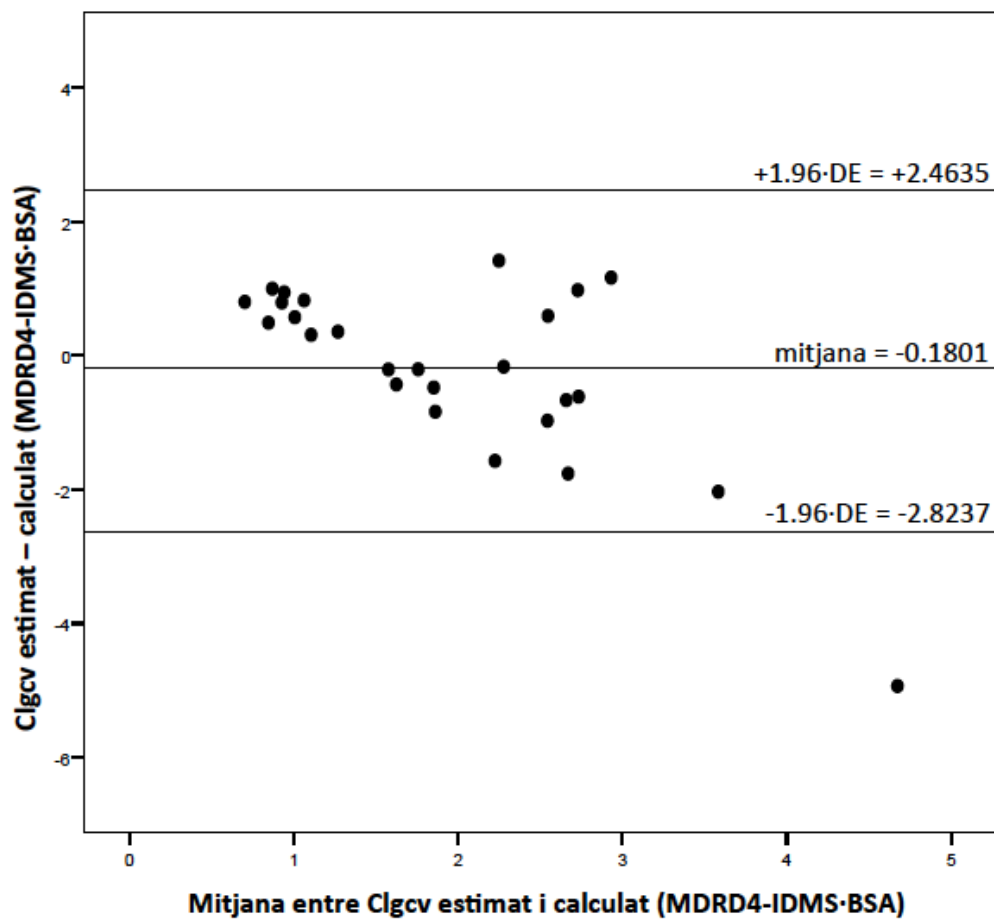


Figura 39. Gràfic Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS·BSA i el calculat

La diferència de mitjanes entre el CI de ganciclovir estimat per MDRD4-IDMS·BSA i el calculat és de -0.1801 (IC95% -0.7249 i 0.3647) ml/(kg·min) i els límits de concordança superior i inferior són de 2.4635 (IC95% 1.9187 i 3.0083) i -2.8237 (-3.3685 i -2.2789) ml/(kg·min).

CKD-EPI

*Taula 27. Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI i el calculat*

<b>Pacient</b>	<b>CI_E</b> <b>CI = -0.133 + 0.023·TFG</b>	<b>CI_C</b> <b>CI = Kel·Vd</b>	<b>Mitjana</b> <b>CI_E + CI_C / 2</b>	<b>Diferència</b> <b>CI_E – CI_C</b>
1	1.67	2.09	1.88	0.42
2	2.38	2.36	2.37	-0.02
3	2.31	3.04	2.68	0.73
4	1.33	0.47	0.90	-0.86
5	1.12	0.53	0.83	-0.59
6	2.32	3.03	2.67	0.71
7	2.11	2.28	2.20	0.18
8	2.36	7.14	4.75	4.78
9	2.79	4.60	3.69	1.81
10	2.40	1.54	1.97	-0.86
11	2.87	2.24	2.56	-0.62

CI\_E: CI de ganciclovir estimat [ml/(kg·min)]; CI\_C: CI de ganciclovir calculat [ml/(kg·min)]



Taula 27. Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI i el calculat (continuació)

Pacient	CI_E CI = $-0.133 + 0.023 \cdot \text{TFG}$	CI_C CI = $\text{Kel} \cdot \text{Vd}$	Mitjana CI_E + CI_C / 2	Diferència CI_E - CI_C
12	1.45	1.68	1.56	0.23
13	1.54	3.01	2.27	1.47
14	2.08	3.55	2.82	1.47
15	0.91	0.72	0.82	-0.19
16	0.83	0.95	0.89	0.11
17	1.82	1.84	1.83	0.02
18	2.17	1.86	2.01	-0.31
19	2.74	2.99	2.86	0.25
20	0.70	0.60	0.65	-0.10
21	1.53	0.65	1.09	-0.88
22	3.09	2.35	2.72	-0.75
23	1.27	1.09	1.18	-0.18
24	1.07	0.37	0.72	-0.70
25	2.77	2.25	2.51	-0.52
26	0.43	0.30	0.37	-0.13

CI\_E: CI de ganciclovir estimat [ml/(kg·min)]; CI\_C: CI de ganciclovir calculat [ml/(kg·min)]

Taula 28. Anàlisi Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI i el calculat

	Valors	IC95%	
Mitjana de les diferències	-0.2097	-0.6885	0.2691
DE	1.1855		
Mitjana de les diferències + 1.96·DE	2.1139	1.6351	2.5927
Mitjana de les diferències - 1.96·DE	-2.5333	-3.0121	-2.0545

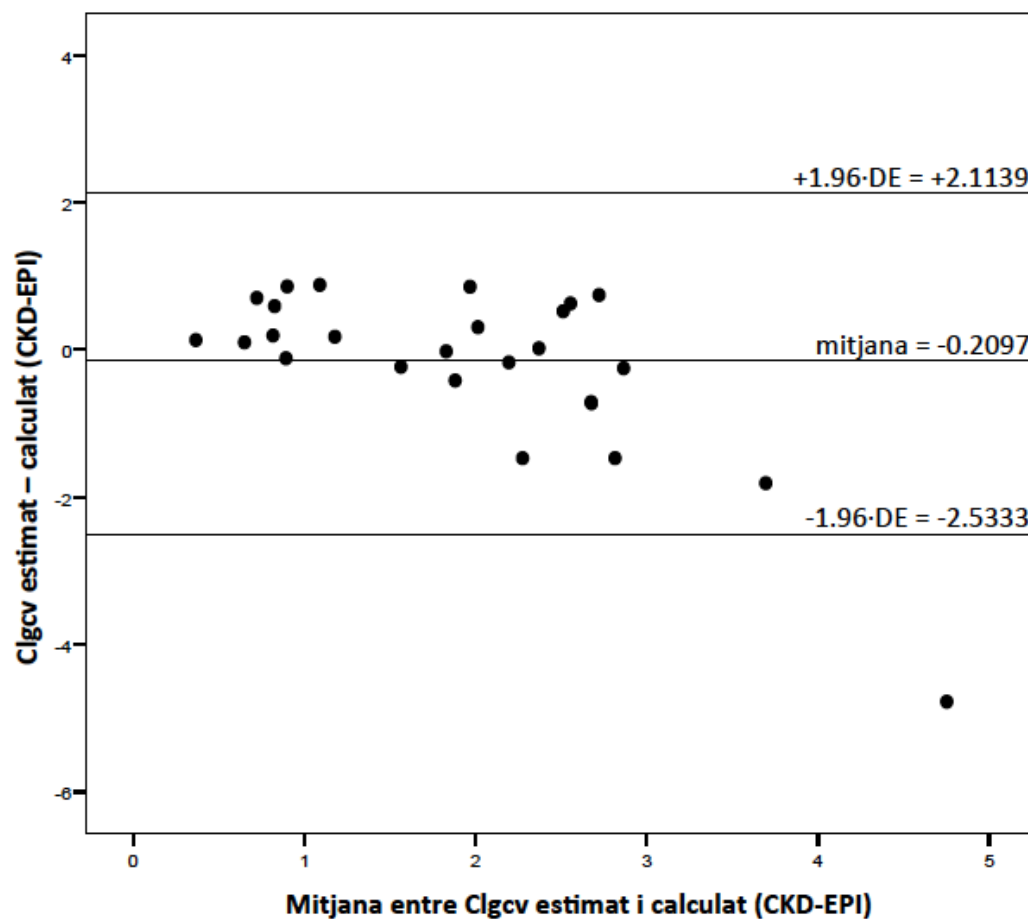


Figura 40. Gràfic Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI i el calculat

La diferència de mitjanes entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI i el calculat és de -0.2097 (IC95% -0.6885 i 0.2691) ml/(kg·min) i els límits de concordança superior i inferior són de 2.1139 (IC95% 1.6351 i 2.5927) i -2.5333 (-3.0121 i -2.0545) ml/(kg·min).

CKD-EPI·BSA

*Taula 29. Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI·BSA i el calculat*

Pacient	CI_E	CI_C	Mitjana	Diferència
	CI = 0.041 + 0.021·TFG	CI = Kel·Vd	CI_E + CI_C / 2	CI_E – CI_C
1	1.93	2.09	2.01	0.17
2	2.19	2.36	2.28	0.17
3	1.56	3.04	2.30	1.48
4	1.33	0.47	0.90	-0.86
5	1.12	0.53	0.83	-0.58
6	2.81	3.03	2.92	0.22
7	1.49	2.28	1.89	0.80
8	2.14	7.14	4.64	5.00
9	2.23	4.60	3.42	2.36
10	2.70	1.54	2.12	-1.16
11	3.05	2.24	2.65	-0.80

CI\_E: CI de ganciclovir estimat [ml/(kg·min)]; CI\_C: CI de ganciclovir calculat [ml/(kg·min)]

Taula 29. Dades d'acord entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI-BSA i el calculat (continuació)

Pacient	CI_E CI = 0.041 + 0.021·TFG	CI_C CI = Kel·Vd	Mitjana CI_E + CI_C / 2	Diferència CI_E - CI_C
12	1.48	1.68	1.58	0.20
13	1.49	3.01	2.25	1.52
14	2.30	3.55	2.93	1.25
15	1.05	0.72	0.88	-0.32
16	0.99	0.95	0.97	-0.04
17	1.46	1.84	1.65	0.38
18	2.03	1.86	1.94	-0.17
19	2.55	2.99	2.77	0.43
20	0.62	0.60	0.61	-0.02
21	1.57	0.65	1.11	-0.92
22	3.05	2.35	2.70	-0.70
23	1.29	1.09	1.19	-0.21
24	1.22	0.37	0.80	-0.85
25	3.05	2.25	2.65	-0.80
26	0.63	0.30	0.46	-0.33

CI\_E: CI de ganciclovir estimat [ml/(kg·min)]; CI\_C: CI de ganciclovir calculat [ml/(kg·min)]

Taula 30. Anàlisi Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI·BSA i el calculat

	Valors	IC95%	
Mitjana de les diferències	-0.1611	-0.6869	0.3646
DE	1.3016		
Mitjana de les diferències + 1.96·DE	2.3900	1.8642	2.9158
Mitjana de les diferències - 1.96·DE	-2.7122	-3.2380	-2.1864

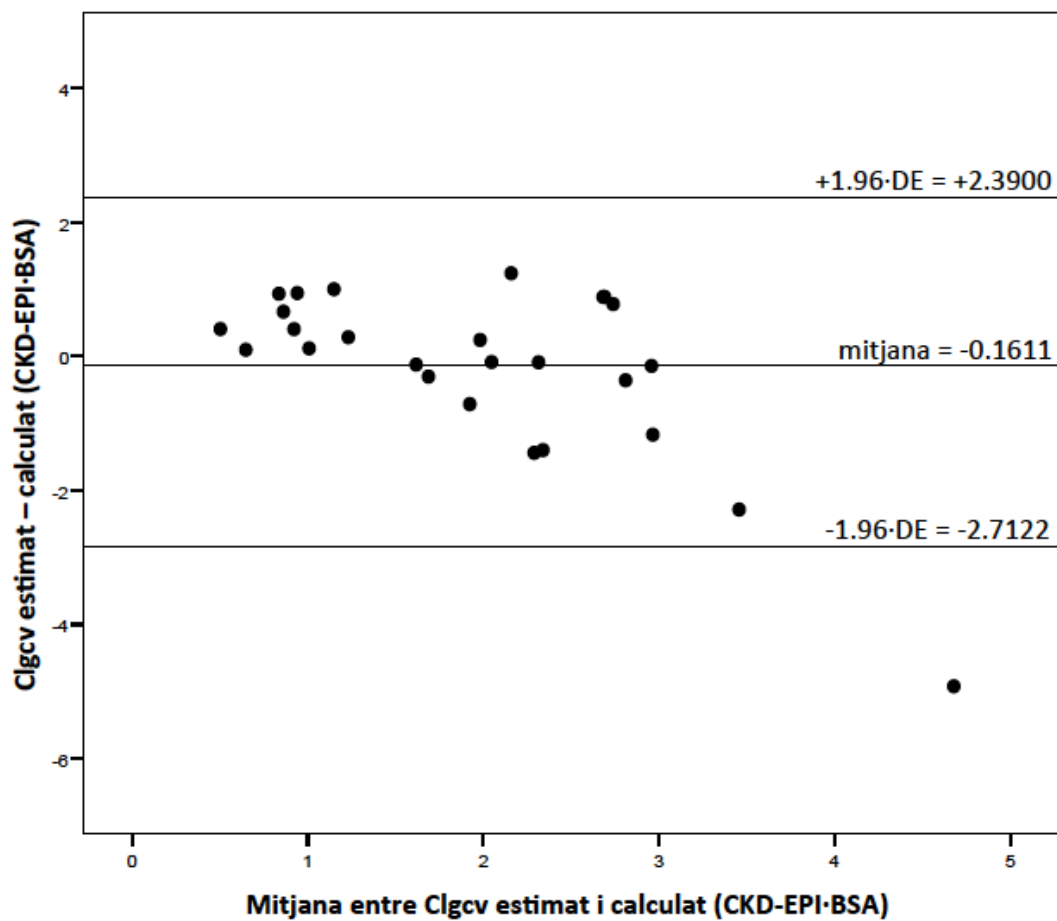


Figura 41. Gràfic Bland-Altman entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI·BSA i el calculat

La diferència de mitjanes entre el CI de ganciclovir estimat per CKD-EPI·BSA i el calculat és de -0.1611 (IC95% -0.6869 i 0.3646) ml/(kg·min) i els límits de concordança superior i inferior són de 2.3900 (IC95% 1.8642 i 2.9158) i -2.7122 (-3.2380 i -2.1864) ml/(kg·min).

La diferència de mitjanes està al voltant dels 0 ml/(kg·min) i els límits de concordança entre  $\pm 2$ -3 ml/(kg·min) per a tots els estimadors de funció renal. Hi ha un pacient que surt del límit de concordança inferior en tots els casos. Es tracta del pacient 8 qui malgrat haver rebut una dosi de ganciclovir correcta (350 mg/12 h; 5.4 mg/kg) per la seva funció renal (TFG\_CKD-EPI 108.6 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), va tenir una Cmin molt baixa (0.51 mcg/ml). Això va donar un CI de ganciclovir calculat molt alt i, en conseqüència, molt diferent del CI de ganciclovir estimat. Degut al caràcter retrospectiu de l'estudi no es va poder descartar un error de dosificació (haver rebut una dosi inferior o més espaiada en el temps) o de mostreig de tipus analític per aquest pacient.

#### Prova de t de Student per a mostres aparellades

La prova de t de Student per a mostres aparellades suggereix que entre els valors de CI de ganciclovir estimat i calculat per a cada estimador de funció renal no hi ha diferències estadísticament significatives, tal i com es detalla a la *Taula 31*. A l'apartat 5.6.2 es detalla l'anàlisi estadística completa .

*Taula 31. Prova de t de Student per al CI de ganciclovir estimat per les diferents fórmules i el CI de ganciclovir calculat*

	Valor de prova = 0					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferència de mitjanes	95% IC per a la diferència	
	Inf.	Sup.	Inf.	Sup.	Inf.	Sup.
<b>CI_Cockcroft-Gault</b>	-0.445	25	0.660	-0.11865	-0.6680	0.4307
<b>CI_MDRD4-IDMS</b>	-0.404	25	0.690	-0.10188	-0.6212	0.4175
<b>CI_MDRD4-IDMS·BSA</b>	-0.681	25	0.502	-0.18009	-0.7249	0.3647
<b>CI_CKD-EPI</b>	-0.902	25	0.376	-0.20972	-0.6885	0.2691
<b>CI_CKD-EPI·BSA</b>	-0.631	25	0.534	-0.16114	-0.6869	0.3646

5.6.1 REGRESSIÓ LINEAL SIMPLE ENTRE L'ACLARIMENT DE GANCICLOVIR ESTIMAT (CI\_E) I EL CALCULAT (CI\_C) PER A LES 5 FÓRMULES D'ESTIMACIÓ DE LA FUNCIO RENAL AL GRUP DE VALIDACIÓ (N=26)

Cockcroft-Gault

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CI_E_Cockcroft-Gault(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI\_C

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,448(a)	,201	,167	1,38806

a Variables predictoras: (Constante), CI\_E\_Cockcroft-Gault

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	11,612	1	11,612	6,027	,022(a)
	Residual	46,241	24	1,927		
	Total	57,853	25			

a Variables predictoras: (Constante), CI\_E\_Cockcroft-Gault

b Variable dependiente: CI\_C

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	,111	,839		,132	,896	-1,621	1,842
CI_E_Cockcroft-Gault	1,004	,409	,448	2,455	,022	,160	1,848

a Variable dependiente: CI\_C

MDRD4-IDMS

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CI_E_MDRD4-IDMS(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI\_C

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,536(a)	,287	,258	1,31062

a Variables predictoras: (Constante), CI\_E\_MDRD4-IDMS

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	16,627	1	16,627	9,680	,005(a)
	Residual	41,226	24	1,718		
	Total	57,853	25			

a Variables predictoras: (Constante), CI\_E\_MDRD4-IDMS

b Variable dependiente: CI\_C

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	-,071	,731		-,097	,924	-1,580	1,438
CI_E_MDRD4-IDMS	1,088	,350	,536	3,111	,005	,366	1,810

a Variable dependiente: CI\_C



MDRD4-IDMS·BSA

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CI_E_MDRD4-IDMS·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI\_C

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,463(a)	,214	,181	1,37650

a Variables predictoras: (Constante), CI\_E\_MDRD4-IDMS·BSA

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	12,379	1	12,379	6,533	,017(a)
	Residual	45,474	24	1,895		
	Total	57,853	25			

a Variables predictoras: (Constante), CI\_E\_MDRD4-IDMS·BSA

b Variable dependiente: CI\_C

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
1 (Constante)	,131	,801		,163	,872	-1,523	1,784
CI_E_MDRD4-IDMS·BSA	1,026	,401	,463	2,556	,017	,198	1,855

a Variable dependiente: CI\_C

CKD-EPI

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CI_C_E_CKD-EPI(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI\_C

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,645(a)	,416	,392	1,18623

a Variables predictoras: (Constante), CI\_E\_CKD-EPI

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	24,082	1	24,082	17,114	,000(a)
	Residual	33,771	24	1,407		
	Total	57,853	25			

a Variables predictoras: (Constante), CI\_E\_CKD-EPI

b Variable dependiente: CI\_C

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	-,368	,631		-,583	,565	-1,670	,935
CI_E_CKD-EPI	1,312	,317	,645	4,137	,000	,658	1,967

a Variable dependiente: CI\_C

CKD-EPI·BSA

**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	CI_E_CKD-EPI·BSA(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: CI\_C

**Resumen del modelo**

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,519(a)	,269	,239	1,32747

a Variables predictoras: (Constante), CI\_E\_CKD-EPI·BSA

**ANOVA(b)**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	15,561	1	15,561	8,831	,007(a)
	Residual	42,292	24	1,762		
	Total	57,853	25			

a Variables predictoras: (Constante), CI\_E\_CKD-EPI·BSA

b Variable dependiente: CI\_C

**Coefficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coef. estand.	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.				B	Error típ.
	B	Error típ.	Beta	Límite inf.	Límite sup.	B	Error típ.
1 (Constante)	,032	,730		,044	,965	-1,475	1,539
CI_E_CKD-EPI·BSA	1,068	,359	,519	2,972	,007	,326	1,810

a Variable dependiente: CI\_C

5.6.2 PROVA DE T DE STUDENT PER A MOSTRES APARELLADES AL GRUP DE VALIDACIÓ (N=26)

**Estadístics para una muestra**

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
CI_D_Cockcroft-Gault	26	-,1187	1,36002	,26672
CI_D_MDRD4-IDMS	26	-,1019	1,28584	,25217
CI_D_MDRD4-IDMS·BSA	26	-,1801	1,34881	,26452
CI_D_CKD-EPI	26	-,2097	1,18550	,23250
CI_D_CKD-EPI·BSA	26	-,1611	1,30162	,25527

**Prueba para una muestra**

	Valor de prueba = 0					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inf.	Sup.
CI_D_Cockcroft-Gault	-,445	25	,660	-,11865	-,6680	,4307
CI_D_MDRD4-IDMS	-,404	25	,690	-,10188	-,6212	,4175
CI_D_MDRD4-IDMS·BSA	-,681	25	,502	-,18009	-,7249	,3647
CI_D_CKD-EPI	-,902	25	,376	-,20972	-,6885	,2691
CI_D_CKD-EPI·BSA	-,631	25	,534	-,16114	-,6869	,3646

### 5.7 DOSIFICACIÓ DE GANCICLOVIR EN IR SEGONS CKD-EPI

La nova dosificació de ganciclovir es va fer d'acord a la fórmula CKD-EPI degut a que és la fórmula que millor explica la cinètica d'eliminació del ganciclovir.

A l'anàlisi es va incloure tota la població de pacients (N=100). La funció renal dels pacients es va estimar amb la fórmula CKD-EPI. L'estadiatge de la malaltia renal es va fer d'acord a la classificació que utilitzen les guies KDIGO actuals<sup>43</sup>. A la *Taula 32* es detalla la dosificació de ganciclovir per a CKD-EPI.

*Taula 32. Noves recomanacions de dosificació de ganciclovir segons CKD-EPI*

Estadiatge funció renal (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Noves recomanacions de dosificació (mg/kg/dosi)
≥90	5
80	3
70	3
60	3
50	1.5
45	1.5
40	1.5
35	1.5
30	1.5
25	0.75
20	0.75
15	0.75

Segons l'estadiatge KDIGO, la nova recomanació de dosificació de ganciclovir seria la següent:

- Grau 1,  $\geq 90$  ml/kg/1.73m<sup>2</sup>: 5 mg/kg/dosi
- Grau 2, 60-89 ml/kg/1.73m<sup>2</sup>: 3 mg/kg/dosi
- Grau 3a, 45-59 ml/kg/1.73m<sup>2</sup>: 1.5 mg/kg/dosi
- Grau 3b, 30-44 ml/kg/1.73m<sup>2</sup>: 1.5 mg/kg/dosi
- Grau 4, 15-29 ml/kg/1.73m<sup>2</sup>: 0.75 mg/kg/dosi

Aquestes dosis serien cada 24 hores en cas de profilaxi i cada 12 hores en cas de tractament d'infecció per CMV.

A la *Taula 33* s'especifica la dosificació de ganciclovir segons la fitxa tècnica actual, la qual recomana Cockcroft-Gault, i les noves recomanacions de dosi segons CKD-EPI. Cal tenir en compte que s'ha equiparat el ClCr (en ml/min) amb la TFG (en ml/min/1.73m<sup>2</sup>) per poder utilitzar les recomanacions de fitxa tècnica amb l'estadiatge actual de la malaltia renal.

La nova dosificació per CKD-EPI recomana ajustar la dosi de ganciclovir si la TFG <90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. La fitxa tècnica actual recomana fer-ho quan el ClCr és <70 ml/min.

Taula 33. Dosificació del ganciclovir segons la fitxa tècnica actual<sup>9</sup> i les noves recomanacions de dosi segons CKD-EPI

Estadiatge funció renal (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Fitxa tècnica (mg/kg/dosi)	Nova dosificació (mg/kg/dosi)
≥90	5	5
80	5	3
70	5	3
60	2.5	3
50	2.5	1.5
45	1.25	1.5
40	1.25	1.5
35	1.25	1.5
30	1.25	1.5
25	1.25	0.75
20	0.63	0.75
15	0.63	0.75

#### 5.7.1 IMPACTE TEÒRIC DE LES NOVES RECOMANACIONS DE DOSIFICACIÓ DE GANCICLOVIR RESPECTE A LA FITXA TÈCNICA ACTUAL

A la Taula 34 es detalla, per a cada estadiatge de funció renal, si les noves recomanacions de dosificació són concordants o no amb les dosis recomanades per la fitxa tècnica actual per a la mostra de pacients de l'estudi. En cas d'haver-hi una

discrepància de dosi s'especifica si amb la nova dosificació la dosi seria superior o inferior respecte de la fitxa tècnica.

*Taula 34. Grau de concordança per a la dosificació de ganciclovir entre la fitxa tècnica i la nova dosificació per CKD-EPI*

Estadiatge funció renal (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	N	Fitxa tècnica (mg/kg/dosi)	Nova dosificació (mg/kg/dosi)	Dosi concordant
≥90	57	5	5	SI
80	9	5	3	NO (inferior)
70	6	5	3	NO (inferior)
60	8	2.5	3	NO (superior)
50	5	2.5	1.5	NO (inferior)
45	2	1.25	1.5	NO (superior)
40	3	1.25	1.5	NO (superior)
35	1	1.25	1.5	NO (superior)
30	4	1.25	1.5	NO (superior)
25	2	1.25	0.75	NO (inferior)
20	2	0.63	0.75	NO (superior)
15	1	0.63	0.75	NO (superior)

En cinquanta-set (57) pacients, tots ells amb funció renal normal (TFG ≥90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), hi hauria concordança entre la dosi que recomana la fitxa tècnica i les noves recomanacions de dosificació. Es va trobar alguna discordança en quaranta-tres (43) pacients. Tots aquests pacients presentaven disfunció renal (TFG <90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Tenint en compte la nova dosificació, dels quaranta-tres (43) pacients,



vint-i-u (21) rebrien una dosi superior a la indicada en fitxa tècnica i vint-i-dos (22) pacients rebrien una dosi inferior. L'impacte teòric a la població de pacients estudiada ha estat de 43/100.

#### 5.7.2 IMPACTE REAL DE LES DOSIS ADMINISTRADES DE GANCICLOVIR RESPECTE A LA FITXA TÈCNICA I A LA NOVA DOSIFICACIÓ

Es va comparar la dosi mitjana rebuda (mg/kg) pels pacients a cada estadiatge de funció renal amb la dosi que haurien d'haver rebut segons fitxa tècnica actual i segons les noves recomanacions per CKD-EPI per tal de determinar l'impacte real. A les *Taules 35 i 36* s'especifica l'impacte real segons la fitxa tècnica i segons la nova dosificació, respectivament.

L'impacte real es va calcular dividint la dosi per kg mitjana administrada als pacients entre la dosi recomanada segons fitxa tècnica o segons les noves recomanacions per a cada estadiatge de funció renal. El resultat es va ajustar al número enter més proper.

Taula 35. *Impacte a la pràctica clínica de la dosi rebuda versus la dosificació segons fitxa tècnica*

Estadiatge funció renal (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	N	Dosi mitjana administrada (mg/kg/dosi)	Fitxa tècnica (mg/kg/dosi)	Impacte real
≥90	57	4.88	5.00	1
80	9	4.12	5.00	1
70	6	4.73	5.00	1
60	8	4.93	2.50	2
50	5	4.16	2.50	2
45	2	3.49	1.25	3
40	3	2.86	1.25	2
35	1	3.77	1.25	3
30	4	2.71	1.25	2
25	2	1.80	1.25	1
20	2	1.43	0.63	2
15	1	1.67	0.63	3

A la pràctica clínica, setanta-quatre (74) pacients van rebre una dosificació de ganciclovir correcta d'acord a la fitxa tècnica del fàrmac. La resta de pacients, vint-i-sis (26), van rebre una dosificació incorrecta (una dosi superior en tots els casos). Vint-i-dos (22) pacients van rebre el doble de la dosi recomanada i quatre (4) pacients el triple. De la població de pacients que requeririen ajust de dosi segons fitxa tècnica (TFG ≤70 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), que són un total de vint-i-vuit (28), vint-i-sis (26) pacients estaven mal dosificats. Per tant, el 93% (26/28) dels pacients amb IR van estar sobredosificats.

Taula 36. Impacte a la pràctica clínica de la dosi rebuda versus la nova dosificació segons CKD-EPI

Estadiatge funció renal (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	N	Dosi mitjana administrada (mg/kg/dosi)	Nova dosificació (mg/kg/dosi)	Impacte real
≥90	57	4.88	5.00	1
80	9	4.12	3.00	1
70	6	4.73	3.00	2
60	8	4.93	3.00	2
50	5	4.16	1.50	3
45	2	3.49	1.50	2
40	3	2.86	1.50	2
35	1	3.77	1.50	3
30	4	2.71	1.50	2
25	2	1.80	0.75	2
20	2	1.43	0.75	2
15	1	1.67	0.75	2

Tenint en compte les noves recomanacions de dosificació per CKD-EPI, trenta-quatre (34) pacients haurien rebut una dosi incorrecta de ganciclovir. Dels quaranta-tres (43) pacients amb una funció renal deteriorada (TFG ≤90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), vint-i-vuit (28) pacients haurien rebut el doble de la dosi i sis (6) pacients el triple. Per tant, el 79% (34/43) dels pacients amb IR segons la classificació KDIGO haurien rebut una dosi superior a les noves recomanacions.

## 6. DISCUSSIÓ



## 6. DISCUSSIÓ

El treball presentat en aquesta tesi ha permès avaluar com la cinètica d'eliminació de ganciclovir es pot descriure per les diferents fórmules d'estimació de la funció renal, i com el CKD-EPI permet explicar millor el seu CI. A més a més, les noves recomanacions de dosi de ganciclovir ens apropen a una dosificació del fàrmac més adient en pacients amb IR i més actuals, tenint en compte que CKD-EPI és la fórmula d'elecció per a l'avaluació de la funció renal. De fet, poder utilitzar CKD-EPI tant per classificar el grau d'IR del pacient com per la dosificació dels fàrmacs simplificaria la feina a la pràctica clínica. S'evitarien així errors de dosificació derivats de l'ús de CrS, ja reportada pel 100% dels laboratoris analítics, en una fórmula no validada per aquest fi com és Cockcroft-Gault i que, a més a més, requereix del pes dels pacients, paràmetre no sempre disponible.

Es disposen de pocs estudis que avaluïn el comportament farmacocinètic dels fàrmacs per a les diferents fórmules d'estimació de la funció renal, sent aquest treball innovador en aquest sentit. Des de que es publicqués la fórmula MDRD hi ha hagut un gran interès a la comunitat internacional de com l'ajust de dosi dels fàrmacs es podria veure afectat si es fes amb la nova fórmula en comptes de fer-lo amb Cockcroft-Gault. Això va derivar en centenars de publicacions científiques en les què es pretenia comparar ambdues fórmules per a diferents poblacions de pacients, però gairebé totes des d'un punt de vista teòric o basant-se en simulacions hipotètiques. Els resultats obtinguts van ser discordants, però la limitació principal de tots aquests estudis es troba en el fet que es van barrejar un munt de factors que són de gran importància a l'hora de poder extreure unes conclusions fermes. D'altre banda, les Agències Reguladores, conscients d'aquesta problemàtica, han donat instruccions pels assaigs clínics amb nous medicaments, però a dia d'avui encara no s'han pronunciat pels fàrmacs que ja estan al mercat i que s'utilitzen àmpliament a la pràctica clínica, com és el cas del ganciclovir. De totes maneres, les fitxes tècniques de medicaments de recent comercialització continuen sense resoldre aquesta problemàtica, doncs recomanen l'ajust de dosi en IR per Cockcroft-Gault i no mencionen cap de les noves fórmules d'estimació de la funció renal. Podem dir que aquesta situació tampoc s'ha resolt ni pels nous fàrmacs, recentment assajats en estudis clínics. *Tortorici i cols*<sup>72</sup> van avaluar els 23 fàrmacs de nova comercialització que la FDA va autoritzar a l'any 2013. Van revisar si als assaigs clínics s'havien fet estudis PK/PD en pacients amb IR, la seva principal via d'eliminació, el tipus de fórmula que s'havia fet servir per classificar

el grau d'IR (CICr o TFG per MDRD) i si a les fitxes tècniques es donaven recomanacions d'ajust de dosi en IR. Dels 23 fàrmacs aprovats, només en 15 (65%) es van portar a terme estudis PK/PD en individus amb IR i d'aquests, només en 3 (20%) es van donar recomanacions d'ajust de dosi. En 11 dels 15 fàrmacs nous (73%) els subjectes es van estratificar segons el CICr i en 3 de 15 (20%) es va utilitzar la TFG per MDRD; a la fitxa tècnica d'un dels fàrmacs no s'especificava quina fórmula s'havia fet servir per estratificar els subjectes. Dels 8 fàrmacs que no es van fer estudis PK/PD en pacients amb IR, 2 s'eliminaven principalment per via renal per la qual cosa a la fitxa tècnica s'indica no utilitzar en cas d'IR per manca de dades. D'aquest estudi es pot concloure que els laboratoris fabricants encara no tenen protocol·litzat realitzar estudis PK/PD en subpoblacions de pacients amb IR a tots els fàrmacs que s'eliminen principalment per via renal i que la fórmula d'elecció per a avaluar la funció renal segueix sent Cockcroft-Gault, totalment desaconsellada per les principals organitzacions internacionals i que requereix de l'ús de CrNS, no disponible a cap dels laboratoris analítics.

Dels centenars d'estudis que han comparat Cockcroft-Gault i MDRD s'ha reportat una discordança d'ajust de dosi entre un 10-40%<sup>73</sup>. En general, l'equació MDRD tendeix a donar valors més alts de funció renal que Cockcroft-Gault, amb el conseqüent error de dosificació<sup>74-77</sup>. De totes maneres cal tenir en compte que hi ha un sèrie de factors a considerar quan s'interpreten aquest tipus d'estudis. Per exemple, el tipus de pes utilitzat a l'equació de Cockcroft-Gault (pes actual, pes ideal, pes ajustat), el tipus de fórmula MDRD utilitzada (MDRD4, MDRD5, MDRD6, MDRD4-IDMS), la normalització per BSA de l'equació MDRD (MDRD4-IDMS·BSA), l'ús de valors de CrS o CrNS, i quina és l'equació que es va utilitzar als estudis PK/PD originals dels quals deriven les recomanacions de dosificació de cada fàrmac (Cockcroft-Gault en gairebé el 100% dels casos)<sup>78</sup>. Per tot això, en el present estudi es van utilitzar valors de CrNS amb Cockcroft-Gault i valors de CrS amb MDRD i CKD-EPI, tal i com estan validades les fórmules. A més a més, es va fer servir el pes actual i es va tenir en compte també la BSA dels pacients per determinar la funció renal per MDRD4-IDMS·BSA i el CKD-EPI·BSA. Amb totes aquestes consideracions, l'estimació de la funció renal va variar moltíssim entre les diferents fórmules. Cockcroft-Gault va donar els valors més baixos front a MDRD que va donar els més alts. Respecte a Cockcroft-Gault, la resta d'estimadors van donar unes estimacions de la funció renal entre un 20% i un 45% més altes. En aquest estudi, 35 dels 100 pacients tindrien un grau 3a, 3b i 4 d'IR segons Cockcroft-Gault front als 20 pacients de mitjana que inclourien la resta de

fórmules. Això implicaria que gairebé la meitat de pacients haurien rebut una dosi més alta o més baixa segons la fórmula utilitzada. D'aquí deriva la importància de fer servir la fórmula que recomana la fitxa tècnica, doncs és la fórmula amb la que es van fer els estudis PK/PD i, en conseqüència, les dosis recomanades. Igual d'important és actualitzar les fitxes tècniques si la fórmula que recomanen està desaconsellada com és el cas de Cockcroft-Gault.

*Wargo i cols*<sup>74</sup> van estudiar en 409 pacients amb estadiatge 3-5 d'IR com l'ús de MDRD donava estimacions de la funció renal entre un 14% i un 28% més altes que amb Cockcroft-Gault ( $p < 0.001$ ), amb un ajust de dosi que era discordant en un 20-36% dels pacients pels vuit antibiòtics estudiats, incloent cefazolina, cefepima i meropenem. Això és pot traduir en que els pacients rebrien dosis més altes si s'utilitza MDRD que si s'utilitza Cockcroft-Gault. *Golik i cols*<sup>75</sup> van trobar els mateixos resultats en una mostra de 207 pacients hospitalitzats amb funció renal estable en els quals amb MDRD hi havia una sobreestimació de la funció renal de gairebé el 40%. Això va suposar unes dosis de cefepima d'un 54% i d'un 57% més altes que amb Cockcroft-Gault per a uns valors de funció renal de 11-30 i 31-60 ml/min, respectivament. Es van trobar taxes de discrepància similars per a levofloxacina, meropenem i piperacilina-tazobactam. Encara que la repercussió d'administrar dosis més altes en fàrmacs amb un marge terapèutic ampli és desconeguda, encareix el cost del tractament i pot donar lloc a l'aparició d'efectes adversos, especialment en població de risc com són els ancians.

Altres autors van comparar les dues fórmules per a fàrmacs d'estret marge terapèutic, com són l'amantadina, la digoxina, la gentamicina, l'eptifibatida i l'enoaparina<sup>79-81</sup>. A l'estudi més gran fins avui publicat, on van incloure retrospectivament 46.942 pacients, *Melloni i cols*<sup>81</sup> van concloure que pels inhibidors de la glicoproteïna IIb/IIIa (eptifibatida i tirofiban) i l'enoaparina, heparina de baix pes molecular, el MDRD identificava un 50% menys de pacients que requeririen un ajust de dosi que Cockcroft-Gault. L'aparició d'esdeveniments hemorràgics greus van ser més freqüents en els pacients que havien rebut una dosi més alta d'inhibidors de la glicoproteïna IIb/IIIa ajustats per MDRD que per Cockcroft-Gault (21.8% versus 17.8%). Les Odds Ratio de sagnat greu per excés de dosi segons MDRD i Cockcroft-Gault van ser de 1.57 (IC95% 1.35-1.84) i 1.31 (IC95% 1.12-1.54), respectivament. Els esdeveniments hemorràgics greus van ser similars entre els pacients que van rebre enoaparina.



Segons les dades disponibles, en fàrmacs d'estret marge terapèutic la opció més raonable sembla ser ajustar les dosis amb Cockcroft-Gault per tractar-se de la fórmula més conservadora.

*Stevens i cols*<sup>82</sup> van portar a terme el primer estudi on es comparava l'estimació de la funció renal per Cockcroft-Gault i MDRD versus la TFG mesurada mitjançant <sup>125</sup>I-iothalamat en una mostra de 5.504 pacients inclosos retrospectivament. Els autors volien demostrar quina fórmula s'ajustava millor a la TFG real dels pacients per tal d'ajustar la dosi de 15 fàrmacs que s'excreten via renal. Cal tenir en compte que Cockcroft-Gault es va fer servir amb pes real i pes ideal, i tant el MDRD com la TFG mesurada es van expressar en valors absoluts (ml/min). Pel que fa categoritzar als pacients, el grau de concordança més alt respecte a la TFG mesurada va ser amb MDRD (78%) i el més baix amb Cockcroft-Gault ajustat a pes ideal (66%) ( $p < 0.001$ ), encara que Cockcroft-Gault amb pes real va donar un grau de concordança no gaire diferent a MDRD (73%). Comparat amb la TFG mesurada, Cockcroft-Gault va donar valors més alts de funció renal en un 16% dels pacients, Cockcroft-Gault ajustat per pes ideal en un 5% i MDRD en un 8%. A la inversa, Cockcroft-Gault ajustat per pes ideal va assignar un valor més baix de funció renal al 29% dels pacients comparat amb Cockcroft-Gault i MDRD que ho van fer amb un 12% i un 14%, respectivament.

Cockcroft-Gault i MDRD van ser concordants en un 78% dels casos, mentre que amb Cockcroft-Gault ajustat per pes ideal la concordança va ser lleugerament inferior, d'un 75% ( $p < 0.001$ ). Quan es va observar una discrepància, Cockcroft-Gault va assignar als pacients a categories de funció renal més altes que MDRD (16% a categories més altes versus 6% a categories més baixes), i Cockcroft-Gault ajustat per pes ideal ho va fer a categories inferiors (22% a categories més baixes versus 3% a categories més altes).

En relació a les recomanacions de dosi, el grau de concordança mitjà entre les fórmules i la TFG mesurada va ser del 88% per MDRD, del 85% per Cockcroft-Gault i del 82% per Cockcroft-Gault ajustat per pes ideal ( $p < 0.001$ ). El grau de concordança entre les fórmules va ser del 89% per Cockcroft-Gault i MDRD, amb una recomanació de dosi per MDRD menor en el 9% de la població. Per Cockcroft-Gault ajustat per pes ideal, el grau de concordança amb MDRD va ser del 88%, donant MDRD una recomanació de dosi superior en el 10% de la població.

Els autors van concloure que MDRD podia ser igualment una fórmula adient per a l'ajust de dosi dels fàrmacs i que Cockcroft-Gault tendia a sobreestimar la funció renal i, en conseqüència, a sobredosificar als pacients. Cal tenir en compte que una de les limitacions principals d'aquest estudi és haver fet servir CrS amb Cockcroft-Gault, doncs tal i com s'ha reportat a la bibliografia, tendeix a sobreestimar la funció renal en un 11.4% dels casos respecte a la TFG mesurada, mentre que només ho fa amb un 2% si s'utilitza CrNS<sup>83</sup>. Per Cockcroft-Gault ajustat per pes ideal, els autors insisteixen en que, tal i com ja s'havia demostrat prèviament, dona valors més dispars que la TFG mesurada i, per tant, no la recomanen.

La publicació d'aquest estudi va tenir una gran repercussió a la comunitat científica doncs va suposar una actualització de les guies de la FDA a l'any 2010 (*Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling*)<sup>57</sup>, on van equiparar MDRD i Cockcroft-Gault a l'hora de fer els estudis PK/PD amb nous medicaments. També arran d'aquest estudi, però amb resultats diferents, es van publicar d'altres on insisteixen que per a determinades subpoblacions de pacients MDRD tendeix a sobredosificar als pacients.

*Park i cols*<sup>84</sup> van portar a terme un estudi on analitzaven el grau de concordança entre Cockcroft-Gault i MDRD a partir dels estudis PK/PD realitzats en els assaigs clínics de 36 fàrmacs comercialitzats per la FDA entre 1998 i 2010. A l'hora de categoritzar als 973 pacients inclosos segons els valors de funció renal, van trobar un grau de concordança entre Cockcroft-Gault i MDRD del 64.2%. En els casos discordants, Cockcroft-Gault va donar valors més alts de funció renal que MDRD (29.5% i 6.3%, respectivament). La major discordança (82.5%) es va trobar per l'interval de CICr entre 30 i 59 ml/min, on s'inclouen la majoria d'ajusts de dosis dels fàrmacs. Quan es va tenir en compte la BSA dels pacients, el grau de concordança entre les fórmules va millorar considerablement, passant a ser d'un 77.8%, encara que Cockcroft-Gault va donar valors de funció renal més alts que MDRD (15.1% i 7.1%, respectivament). En 26 dels 36 fàrmacs la fitxa tècnica recomanava ajustar la dosi en cas d'IR i van avaluar el grau de concordança entre les fórmules. Els autors van trobar que MDRD donava recomanacions de dosi més altes que Cockcroft-Gault en la següents situacions: pes <55 kg, edat >80 anys i creatinina sèrica >0.7 i ≤1.5 mg/dl, per la qual cosa van concloure que MDRD i Cockcroft-Gault no eren intercanviables a l'hora d'ajustar la dosi dels fàrmacs.

*Nyman i cols*<sup>85</sup> van fer una revisió exhaustiva de tots aquests estudis i emparats per l'*American College of Clinical Pharmacy* van elaborar un algoritme d'actuació a l'hora de fer un ajust de dosi de fàrmacs en IR. Suggereixen avaluar la funció renal tant per Cockcroft-Gault com per MDRD (en ml/min). En el cas de que hi hagi molta discrepància, algunes de les seves recomanacions són mesurar el ClCr, fer nivells plasmàtics o donar les dosis més baixes si són fàrmacs d'estret marge terapèutic o d'elevada toxicitat.

Malauradament, a la pràctica clínica no sempre és possible mesurar la funció renal, especialment pels fàrmacs que requereixen un inici immediat. Tampoc mesurar les concentracions plasmàtiques dels fàrmacs és sempre una opció disponible.

Malgrat tots els estudis publicats, comparant les dues equacions, no s'ha pogut treure una conclusió clara de què fer a la pràctica clínica. Les fitxes tècniques dels fàrmacs continuen recomanant Cockcroft-Gault i els laboratoris analítics reporten valors de CrS i TFG estimades per MDRD i, més recentment, per CKD-EPI. Tenint en compte que els laboratoris ja no donen el ClCr per Cockcroft-Gault i que el pes del pacient no sempre es coneix, molts clínics ja no fan servir aquesta equació per a l'ajust de dosi dels fàrmacs. Per tot això, i per tal d'evitar errors sistemàtics, sembla evident que s'haurien d'actualitzar les fitxes tècniques per a les noves fórmules, especialment CKD-EPI que és la d'elecció per les principals societats científiques.

El present estudi contribueix a demostrar com l'equació CKD-EPI pot ser igual de vàlida que Cockcroft-Gault per ajustar la dosi de ganciclovir en IR. A més a més, els resultats assolits en el grup d'aprenentatge han quedat reconfirmats amb la validació, sent CKD-EPI la fórmula que millor pot predir el Cl de ganciclovir.

Estudis que avaluin el paper de CKD-EPI en l'ajust de dosi dels fàrmacs són limitats. *Delanaye i cols*<sup>86</sup>, mitjançant una simulació matemàtica, van determinar com les característiques dels pacients (sexe, edat, pes, alçada i creatinina sèrica) podien influenciar en les discrepàncies trobades entre Cockcroft-Gault i CKD-EPI (expressada en ml/min) per ajustar les dosis dels fàrmacs. Entre les variables analitzades, l'edat i el pes van ser les que més impacte van tenir sobre els resultats. En augmentar l'edat, Cockcroft-Gault va donar valors de funció renal més baixos que CKD-EPI. Pel contrari, quan el pes va incrementar CKD-EPI va donar valors inferiors.

*Cartet-Farnier i cols*<sup>87</sup> van comparar les estimacions de la funció renal per Cockcroft-Gault, MDRD i CKD-EPI en una mostra de 249 pacients ancians (edat mitjana: 83.6

anys) i van concloure que MDRD i CKD-EPI comparats amb Cockcroft-Gault s'associaven a una discrepància de dosi en el 20-25% dels pacients i en el 15% dels fàrmacs prescrits, resultant en una sobredosificació en el 95% dels casos.

Amb tots aquests estudis esmentats, basats en casos hipotètics, no es pot treure una conclusió ferma de quina fórmula és més precisa per a ajustar la dosi dels fàrmacs. La solució ja es donava a les guies KDIGO<sup>62</sup> on es mencionava el CI com la millor eina per avaluar el comportament dels fàrmacs enfront de cada una de les fórmules d'estimació de la funció renal. L'objectiu d'aquest estudi és comparar el CI de ganciclovir amb les 5 fórmules d'estimació de la funció renal més àmpliament utilitzades a la pràctica clínica. Altres autors han fet treballs similars però amb fàrmacs diferents al ganciclovir. *Ryzner i cols*<sup>88</sup> van incloure retrospectivament 55 pacients tractats amb aminoglicòsids (gentamicina, tobramicina i amikacina) i amb registre documentat de nivells plasmàtics. Van estimar la funció renal per Cockcroft-Gault ajustat a pes ideal i per MDRD4-IDMS, i la van comparar amb el CI del fàrmac. Van trobar una millor correlació amb Cockcroft-Gault que amb MDRD (coeficient correlació concordança (CCC) = 0.53 i 0.41, respectivament). *Charhon i cols*<sup>89</sup> van analitzar 412 concentracions plasmàtiques de gentamicina en una mostra de 92 pacients geriàtrics (edat mitjana: 82.7 anys) i van trobar que el model farmacocinètic basat en Cockcroft-Gault mostrava una capacitat predictiva comparable i fins i tot millor que el model basat en MDRD [MSE, de les sigles en anglès *mean squared error*, de 3.84 versus 4.25 mg<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>; ME, de les sigles en anglès *mean error*, 0.18 versus 0.85 mg/l, respectivament). Els resultats van quedar confirmats en un grup de validació. Amb aquest resultat, els autors consideren que les equacions que es poden fer servir per determinar la funció renal no són intercanviables a l'hora de predir les concentracions plasmàtiques de gentamicina.

*Conil i cols*<sup>90</sup> van trobar que CKD-EPI era el millor predictor del CI de vancomicina en una mostra de 78 pacients crítics. Van mesurar el CICr en orina de 24h i van estimar la funció renal per Cockcroft-Gault, MDRD4 i CKD-EPI. A l'anàlisi de Bland-Altman, el CICr mesurat donava menor biaix però major imprecisió que CKD-EPI.

A la *Taula 37* es resumeixen tots aquests estudis esmentats.

Taula 37. Estudis que han comparat MDRD i/o CKD-EPI versus Cockcroft-Gault

Referència	Pacients	Fàrmacs	Fórmules i Creatinina	Resultats
Wargo KA <i>Ann Pharmacother.</i> 2006 (74)	409 pacients -creatinina 1.3-3 mg/dl (IR grau 3-5 segons MDRD) -edat 73.4 (±12.5) anys	Antibiòtics	<ul style="list-style-type: none"> <li>MDRD: MDRD6·BSA, MDRD4·BSA (només s'utilitza si alguna variable de MDRD-6 no està disponible)</li> <li>Cockcroft-Gault (pes actual, pes ideal i pes ajustat)</li> <li>CrS o CrNS: no específica</li> </ul>	-Estimació funció renal: <ul style="list-style-type: none"> <li>CICr Cockcroft-Gault: 34.8 (±12) ml/min</li> <li>TFG MDRD: 40.2 (±12) ml/min</li> </ul> -Correlació entre les fórmules R=0.80 -Anàlisi Bland-Altman: límits d'acord 20.6 (IC95% 21.9-19.3) i -9.8 (IC95%-11.1-8.5) ml/min. MDRD dona valors de funció renal que són 9.8 ml/min inferior o 20.6 ml/min superiors que Cockcroft-Gault. -Discrepància de dosi: 20-36%
Golik MV <i>Pharmacotherapy</i> 2008 (75)	207 pacients -creatinina 1.41 (±0.95) mg/dl -edat 63.6 (±15.9) anys	Antibiòtics	<ul style="list-style-type: none"> <li>MDRD: MDRD-4 (equació 1), MDRD4·BSA (equació 2)</li> <li>Cockcroft-Gault               <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cockcroft-Gault pes ideal i creatinina ajustada a 1 mg/dl si &lt;0.7 mg/dl i edat &gt;60 anys (equació 3)</li> <li>-Cockcroft-Gault pes ideal (equació 4)</li> <li>-Cockcroft-Gault pes actual i creatinina ajustada a 1 mg/dl si &lt;0.7 mg/dl i edat &gt;60 anys (equació 5)</li> <li>-Cockcroft-Gault pes actual (equació 6)</li> </ul> </li> <li>CrS o CrNS: no específica</li> </ul>	-Estimació funció renal: -TFG MDRD: <ul style="list-style-type: none"> <li>equació 1: 62.9 (±23.4) ml/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>equació 2: 68.8 (±26.8) ml/min</li> </ul> -CICr Cockcroft-Gault: <ul style="list-style-type: none"> <li>equació 3: 52.3 (±22.2) ml/min</li> <li>equació 4: 53.7 (±25.8) ml/min</li> <li>equació 5: 71.7 (±38.5) ml/min</li> <li>equació 6: 73.1 (±44.2) ml/min</li> </ul> -Millor correlació entre equació 2 i 3 (R <sup>2</sup> =0.793) -Discordança de dosi (equació 2 versus equació 3): 22.8-36.3%. En general, MDRD dona dosis més altes que Cockcroft-Gault.

Taula 37. Estudis que han comparat MDRD i/o CKD-EPI versus Cockcroft-Gault (continuació)

Referència	Pacients	Fàrmacs	Fórmules i Creatinina	Resultats
Melloni C <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2008 (81)	46.942 pacients amb síndrome coronari agut sense elevació de QT	Antitrombòtics -Inhibidors de la GP IIIb/IIa (eptifibatida i tirofiban) -Heparina de baix pes molecular (enoxaparina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDRD4·BSA</li> <li>• Cockcroft-Gault (pes corporal magre)</li> <li>• CrS o CrNS: no específica</li> </ul>	<p>-Estimació funció renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CICr 53.2 (RIQ 34.7, 75.1) ml/min</li> <li>• TFG 65.8 (RIQ 47.6, 83.5) ml/min</li> </ul> <p>-La diferència mediana de TFG va ser major amb MDRD (9 ml/min), i especialment al augmentar l'edat (&gt;75 anys), sexe femení i baix pes (IMC&lt;25 kg/m<sup>2</sup>).</p> <p>-Ajust de dosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eptifibatida: 45.7% per Cockcroft-Gault versus 27.3% per MDRD</li> <li>• Tirofiban/enoxaparina: 19.0% per Cockcroft-Gault versus 9.6% per MDRD</li> </ul>
Stevens LA <i>Am J Kidney Dis.</i> 2009 (82)	5.504 pacients amb TFG mesurada per 125I- iotalamat -creatinina 1.65 (±1.15) mg/dl -edat 47 (±15) anys	15 fàrmacs que s'eliminen via renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDRD4-IDMS·BSA</li> <li>• Cockcroft-Gault (pes actual, pes ideal)</li> <li>• CrS</li> </ul>	<p>-Estimació funció renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TFG mesurada: 75 (±44) ml/min</li> <li>• TFG MDRD: 69 (±38) ml/min</li> <li>• CICr Cockcroft-Gault: 75 (±42) ml/min (pes actual) i 62 (±36) ml/min (pes ideal)</li> </ul> <p>-Respecte a la TFG mesurada</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau concordança (p &lt;0.001): MDRD 78%, Cockcroft-Gault 73%, Cockcroft-Gault ajust (pes ideal) 66%</li> <li>• Grau discordança: MDRD 14% menor i 8% major, Cockcroft-Gault 12% menor i 16% major, Cockcroft-Gault (pes ideal) 29% menor i 5% major</li> </ul> <p>-Grau concordança entre MDRD i Cockcroft-Gault 78% i Cockcroft-Gault (pes ideal) 75% (p &lt;0.001)</p> <p>-Ajust de dosi, grau de concordança:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respecte a la TFG mesurada (p &lt;0.001): MDRD 88%, Cockcroft-Gault 85%, Cockcroft-Gault (pes ideal) 82%</li> <li>• Respecte a MDRD (p &lt;0.05): 89% Cockcroft-Gault, 88% Cockcroft-Gault (pes ideal)</li> </ul>

Taula 37. Estudis que han comparat MDRD i/o CKD-EPI versus Cockcroft-Gault (continuació)

Referència	Pacients	Fàrmacs	Fórmules i Creatinina	Resultats
Park EJ <i>Ann Pharmacother.</i> 2012 (84)	973 pacients -edat: 54.2 (±14.0) anys -creatinina mitjana: 1.4 mg/dl	36 nous fàrmacs aprovats per la FDA entre 1998 i 2010, dels quals 26 requereixen ajust de dosi en IR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDRD</li> <li>-MDRD4</li> <li>-MDRD4·BSA</li> <li>-MDRD4-IDMS</li> <li>-MDRD4-IDMS·BSA</li> <li>• Cockcroft-Gault (pes actual, pes ideal (només 1 fàrmac)</li> <li>• CrS o CrNS: no específica</li> </ul>	-Categorització funció renal <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau de concordança</li> <li>-Cockcroft-Gault MDRD 64.2% (<math>\kappa=0.54</math>)</li> <li>-Cockcroft-Gault versus MDRD·BSA 77.8% (<math>\kappa=0.71</math>)</li> <li>• Cockcroft-Gault tendeix a donar valors més alts de funció renal que MDRD (29.5 versus 6.3%) i MDRD·BSA (15.1 versus 7.1%)</li> <li>• Subgrups</li> <li>-Pes &lt;55 kg: MDRD&gt;Cockcroft-Gault; Pes &gt;85 kg: Cockcroft-Gault&gt;MDRD</li> <li>-Edat &gt;75 anys: Cockcroft-Gault&lt;MDRD</li> <li>-Creatinina: grau de concordança &gt;50% per a tots els valors de creatinina</li> </ul> -Ajust de dosi: 12% de discrepància entre equacions
Delanaye P <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2017 (86)	9.091 pacients >60 anys i creatinina 0.5 – 3 mg/dl -edat: 71 [RIQ: 66;78] anys -creatinina: 0.95 [RIQ: 0.80;1.14] mg/dl	No aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD-EPI·BSA</li> <li>• Cockcroft-Gault</li> <li>• CrS</li> </ul>	-Simulació teòrica amb variables antropomètriques (sexe, alçada, pes, edat i creatinina sèrica): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau de concordança ± 10%: 45%</li> <li>• Grau de discordança: en general, CKD-EPI·BSA &gt; Cockcroft-Gault (95%)</li> </ul> Les variables amb més impacte són l'edat i el pes ↑ edat: CKD-EPI·BSA>Cockcroft-Gault ↑ pes: Cockcroft-Gault>CKD-EPI·BSA ↓ pes: CKD-EPI·BSA>Cockcroft-Gault

Taula 37. Estudis que han comparat MDRD i/o CKD-EPI versus Cockcroft-Gault (continuació)

Referència	Pacients	Fàrmacs	Fórmules i Creatinina	Resultats
Cartet-Farnier E <i>Fundam Clin Pharmacol.</i> 2017 (87)	249 pacients -edat: 83.6 (±7.0) anys	36 fàrmacs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDRD4-IDMS</li> <li>• MDRD4-IDMS·BSA</li> <li>• CKD-EPI</li> <li>• CKD-EPI·BSA</li> <li>• Cockcroft-Gault (pes actual, pes ideal)</li> <li>• CrS</li> </ul>	<p>-Categorització funció renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDRD i CKD-EPI classifiquen 2 vegades més de pacients a grau 1 (&gt;90 ml/min) i 2 (60-89 ml/min) de funció renal que Cockcroft-Gault: 60% versus 31%</li> <li>• Cockcroft-Gault va classificar més pacients a grau 4 (15-29 ml/min) i 5 (&lt;15 ml/min) que MDRD i CKD-EPI: 17% versus 5 i 6%</li> <li>• Poques diferències entre MDRD4-IDMS·BSA i CKD-EPI·BSA [BSA mitjana 1.7 (±0.2) m<sup>2</sup>]</li> <li>• Cockcroft-Gault pes ideal: valors més baixos de funció renal que Cockcroft-Gault amb pes actual</li> </ul> <p>-Ajust de dosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau de discrepància, respecte a Cockcroft-Gault (pes actual): 27.1% Cockcroft-Gault (pes ideal), 26.5% MDRD4-IDMS, 26.2% MDRD4-IDMS·BSA, 23.5% CKD-EPI, 21.3% CKD-EPI·BSA</li> <li>• 95% casos discrepància, MDRD i CKD-EPI donaven dosis més altes</li> <li>• Major discrepància: ↑ edat, ↓ pes, ↑ creatinina</li> </ul>
Ryzner KL <i>Ann Pharmacother.</i> 2010 (88)	55 pacients amb nivells plasmàtics del fàrmac -edat: 49.9 (19-94) anys	Aminoglicòsids (gentamicina, tobramicina, amikacina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDRD4-IDMS</li> <li>• Cockcroft-Gault (pes ideal)</li> <li>• CrS</li> </ul>	<p>-Cl aminoglicòsid: 69.69 (±35.19) ml/min (7.6–182.17)</p> <p>-Estimació funció renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ClCr Cockcroft-Gault: 112.17 (±46.46) ml/min (13.08-200.63)</li> <li>• TFG MDRD4-IDMS: 113.25 (±41.46) ml/min/1.73m<sup>2</sup> (17.24-205.74)</li> </ul> <p>-CCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cl aminoglicòsid i Cockcroft-Gault: 0.53 (IC95% 0.18 a 0.88)</li> <li>• Cl aminoglicòsid i MDRD4-IDMS: 0.41 (IC95% 0.04 a 0.78)</li> </ul> <p>-Coeficient correlació de Pearson:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cl aminoglicòsid i Cockcroft-Gault: 0.76</li> <li>• Cl aminoglicòsid i MDRD4-IDMS: 0.65</li> </ul> <p>-Anàlisi de subgrups: millor correlació amb Cockcroft-Gault les dones, els afroamericans i &gt;65 anys</p>



Taula 37. Estudis que han comparat MDRD i/o CKD-EPI versus Cockcroft-Gault (continuació)

Referència	Pacients	Fàrmacs	Fórmules i Creatinina	Resultats
Charhon N <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2012 (89)	92 pacients geriàtrics amb nivells plasmàtics del fàrmac -edat mitjana: 82.7 ( $\pm 7.3$ ) anys -creatinina mitjana: 1.24 ( $\pm 0.56$ ) mg/dl	Gentamicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jelliffe</li> <li>• Cockcroft-Gault</li> <li>• MDRD4</li> <li>• MDRD4·BSA</li> <li>• CrNS</li> </ul>	-Estimació funció renal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ClCr Jelliffe: 43.2 (<math>\pm 18.1</math>) ml/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>• ClCr Cockcroft-Gault: 44.2 ml/min</li> <li>• TFG MDRD4: 62.4 (<math>\pm 28.2</math>) ml/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>• TFG MDRD4·BSA: 60.5 (<math>\pm 27.8</math>) ml/min</li> </ul> -Criteri d'informació d'Akaike (AIC): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cockcroft-Gault: 995.4</li> <li>• MDRD4: 1010</li> </ul> -MSE i ME: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cockcroft-Gault: 3.84 mg<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>, 0.18 mg/l</li> <li>• MDRD4: 4.25 mg<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>, 0.85 mg/l</li> </ul>
Conil JM <i>Anaesth Intensive Care.</i> 2014 (90)	78 pacients crítics amb nivells plasmàtics del fàrmac -edat mitjana: 57 ( $\pm 19$ ) anys -creatinina mitjana: 1.01 ( $\pm 0.66$ ) mg/dl	Vancomicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ClCr mesurat</li> <li>• Cockcroft-Gault</li> <li>• MDRD4</li> <li>• CKD-EPI</li> <li>• CrS o CrNS: no específica</li> </ul>	-Estimació funció renal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ClCr mesurat (n=64): 78 (<math>\pm 49</math>) ml/min</li> <li>• ClCr Cockcroft-Gault: 97 (<math>\pm 50</math>) ml/min</li> <li>• TFG MDRD4: 101 (<math>\pm 51</math>) ml/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>• TFG CKD-EPI: 87 (<math>\pm 34</math>) ml/min/1.73m<sup>2</sup></li> </ul> -R <sup>2</sup> respecte a Cl vancomicina (p < 0.0001): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ClCr mesurat: 0.4544</li> <li>• Cockcroft-Gault: 0.4911</li> <li>• MDRD4: 0.3856</li> <li>• CKD-EPI: 0.4707</li> </ul> -Anàlisi Bland-Altman [biaix ( $\pm 1.96 \cdot DE$ ), precisió]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ClCr mesurat: -4.32 (67.76; -76.40), 28.5</li> <li>• Cockcroft-Gault: -20.93 (49.82; -91.68), 31.9</li> <li>• MDRD4: -24.68 (54.74; -104.10), 38.6</li> <li>• CKD-EPI: -10.19 (47.8; -68.18), 25.9</li> </ul>

L'estudi plantejat en aquest treball té algunes limitacions que caldria tenir en compte.

En primer lloc, no es va disposar de la TFG i/o del CICr mesurat dels pacients. Això hagués permès poder comparar les diferents fórmules amb la funció renal real dels pacients. De totes maneres, mesurar la funció renal no és pràctica clínica habitual, per la qual cosa aquest estudi s'apropa bastant a la realitat dels hospitals i centres sanitaris, amb una gran variabilitat en l'estimació de la funció renal segons la fórmula utilitzada.

En segon lloc, el fet d'haver considerat només tres fórmules d'estimació de la funció renal quan a la literatura n'hi ha moltes més, però les societats científiques només recomanen CKD-EPI i MDRD4-IDMS per estimar la funció renal i Cockcroft-Gault continua sent la fórmula referent per a l'ajust de dosi dels fàrmacs. A més a més, es va considerar l'efecte que la BSA podia tenir sobre aquesta estimació i sobre el CI de ganciclovir, donant pitjors resultats que les respectives fórmules normalitzades. Això pot ser conseqüència de que la BSA dels pacients d'estudi ( $1.76 \text{ m}^2$ ) estava pròxima a la BSA estàndard ( $1.73 \text{ m}^2$ ).

Finalment, el caràcter retrospectiu de l'estudi, el qual no va permetre fer cap intervenció ni tenir cap control del registre de dades. Per tal de poder estimar la funció renal per MDRD4-IDMS·BSA i CKD-EPI·BSA és necessari disposar del pes i l'alçada dels pacients. En les històries clíniques de 16 pacients no es disposava de l'alçada, per la qual cosa es va haver de fer servir l'alçada mitjana nacional (homes: 173.1 cm, dones: 162.3 cm). Això podria ser una font d'imprecisió al fer les estimacions per aquestes dues fórmules, encara que aquesta consideració no va tenir cap efecte a l'alçada mitjana dels pacients de l'estudi (N=84, alçada mitjana: 168.0 cm; N=100, alçada mitjana: 168.0 cm).

Tenint en compte que la malaltia renal és un patologia que està creixent en les últimes dècades i que Cockcroft-Gault és una fórmula que ha quedat desactualitzada, seria convenient fer estudis PK/PD en subpoblacions de pacients amb IR per tal de poder revisar les fitxes tècniques dels medicaments. CKD-EPI es considera la fórmula més precisa per estimar la funció renal i en aquest estudi s'ha pogut demostrar com és l'estimador que millor pot predir l'eliminació del ganciclovir. També en aquest treball s'ha pogut evidenciar com les recomanacions de dosi per CKD-EPI varien respecte a Cockcroft-Gault, d'aquí la importància d'actualitzar la dosificació dels fàrmacs segons l'estimador que es faci servir per determinar la funció renal.



**7. CONCLUSIONS**



## 7. CONCLUSIONS

1. L'estimació de la funció renal mitjançant la TFG estimada a partir de la CrS varia molt entre les diferents formules proposades i actualment emprades.
2. CKD-EPI és l'estimador de funció renal que millor explica la variabilitat del CI de ganciclovir tant al grup d'aprenentatge com de validació. Cockcroft-Gault és el pitjor.
3. CKD-EPI mostra la millor associació entre el CI de ganciclovir calculat i estimat, i Cockcroft-Gault la pitjor.
4. En el subgrup de pacients amb malaltia renal, CKD-EPI segueix sent l'estimador que millor explica la cinètica d'eliminació del ganciclovir.
5. Cockcroft-Gault tendeix a donar les estimacions de funció renal més baixes i MDRD4-IDMS les més altes.
6. Les diferències més grans entre els estimadors de funció renal es troben entre Cockcroft-Gault i MDRD4-IDMS, especialment pels subgrups de pacients següents: <65 anys, dones i IMC <25kg/m<sup>2</sup>.
7. El MDRD4-IDMS·BSA i el CKD-EPI·BSA no van mostrar millors resultats que les seves respectives fórmules normalitzades per BSA.
8. El grau d'acord entre el CI de ganciclovir calculat i estimat és semblant per als diferents estimadors de funció renal.
9. Les recomanacions de dosificació de ganciclovir per CKD-EPI pels diferents estadiatsges de funció renal varien considerablement respecte a les recomanacions per Cockcroft-Gault de la fitxa tècnica actual.
10. L'impacte teòric que les noves recomanacions de dosificació de ganciclovir per CKD-EPI tenen sobre la població d'estudi recau en gairebé la totalitat dels pacients amb malaltia renal. Gairebé el 50% dels pacients haurien rebut una dosi menor a la recomanada per la fitxa tècnica actual i l'altra 50% una dosi superior.
11. El 93% dels pacients amb malaltia renal van rebre una dosi superior a la recomanada segons la fitxa tècnica actual.
12. L'impacte real que les noves recomanacions de dosificació de ganciclovir per CKD-EPI tenen respecte a les dosis rebudes pels pacients és que el 79% dels pacients amb malaltia renal (TFG <90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) haurien d'haver rebut una dosi inferior.

13. Sent CKD-EPI la fórmula més precisa per estimar la funció renal a la pràctica clínica i la que millor explica la cinètica d'eliminació del fàrmac, s'haurien de portar a terme assaigs clínics que confirmin l'eficàcia i seguretat de les noves recomanacions de dosificació de ganciclovir.

**8. BIBLIOGRAFIA**





## 8. BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Crumpacker CS. Ganciclovir. *N Engl J Med*, 1996;335(10):721-9.
- <sup>2</sup> Noble S, Faulds D. Ganciclovir. An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs*, 1998;56(1):115-46.
- <sup>3</sup> Velasco Martín A, Alsásua del Valle A, Carvajal García-Pando A, Dueñas Laíta A, De la gala Sánchez F, García Méndez P, Jimeno Carruez A, Macías Fernández JA, Martínez Sierra R, Serrano Molina JS. *Farmacología clínica y terapéutica médica*. McGraw-Hill Interamericana. Madrid, 2004: 187-188.
- <sup>4</sup> Flórez J. *Farmacología humana*. 3ª edición. Masson SA. Barcelona, 1997: 1192-1193.
- <sup>5</sup> Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacología*. 6ª edición. Elsevier España SL. Barcelona, 2008: 685-687.
- <sup>6</sup> Bunton LL, Lazo JS, Parker HL. *Goodman&Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ª edición. McGraw Hill Interamericana Editores SA. Bogotá, 2007: 1254-1256.
- <sup>7</sup> Faulds D, Heel RC. Ganciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections. *Drugs*, 1990;39(4):597-638.
- <sup>8</sup> Takkar C, Gamilla-Crudo AK, Kadambi PV. Ganciclovir Resistant Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients: An Update. *J Transplant Technol Res*, 2013;S6:001.
- <sup>9</sup> Agencia Española del Medicamento. Fitxa tècnica Cymevene® (Ganciclovir sòdic endovenós). Spain: Roche Farma S.A.; Abr 2016. Disponible en [http://agemed.es/cima/pdfs/es/ft/58266/FT\\_58266.pdf](http://agemed.es/cima/pdfs/es/ft/58266/FT_58266.pdf) (consultada el 15 de febrer de 2018).
- <sup>10</sup> Gkrania-Klotsas E, Langenberg C, Sharp SJ, Luben R, Khaw KT, Wareham NJ. Seropositivity and higher immunoglobulin g antibody levels against cytomegalovirus are associated with mortality in the population-based European prospective investigation of Cancer-Norfolk cohort. *Clin Infect Dis*, 2013;56(10):1421-7.
- <sup>11</sup> Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, Ramos JF, Latif AZ, Litvinov N, Maluf NZ, Caiaffa Filho HH, Pannuti CS, Lopes MH, Santos VA, Linardi Cda C, Yasuda MA, Marques HH. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015;70(7):515-23.

- 
- <sup>12</sup> Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*, 2007;357:2601–14.
- <sup>13</sup> Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, Carratalá J, Cervera C, Cordero E, Fariñas MC, Fernández-Ruiz M, Fortún J, Frauca E, Gavaldá J, Hernández D, Herrero I, Len O, Lopez-Medrano F, Manito N, Marcos MA, Martín-Dávila P, Monforte V, Montejo M, Moreno A, Muñoz P, Navarro D, Pérez-Romero P, Rodríguez-Bernot A, Rumbao J, San Juan R, Vaquero JM, Vidal E; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*, 2016;30(3):119-43.
- <sup>14</sup> Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*, 2013;96(4):333-60.
- <sup>15</sup> Asberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, Bignamini A, Töz H, Dittmer I, Montejo M, Hartmann A; VICTOR Study Group. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 2009;9(5):1205-13.
- <sup>16</sup> Emery VC, Griffiths PD. Prediction of cytomegalovirus load and resistance patterns after antiviral chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000;97(14):8039-44.
- <sup>17</sup> Penne EL, Nurmohamed SA. Underdosing of prophylactic valganciclovir due to inaccurate estimation of glomerular filtration rate leading to severe cytomegalovirus disease in a kidney transplant recipient. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014; 58(2): 1271-2.
- <sup>18</sup> McGavin JK, Goa KL. Ganciclovir: an update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs*, 2001;61(8):1153-83.
- <sup>19</sup> Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, Vimalachandra D, Craig JC. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*, 2005;365(9477):2105-15.

- 
- <sup>20</sup> Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med*, 2005;143(12):870-80.
- <sup>21</sup> Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis*, 2006;43(7):869-80.
- <sup>22</sup> Asberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, Bignamini A, Töz H, Dittmer I, Montejo M, Hartmann A; VICTOR Study Group. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 2009;9(5):1205-13.
- <sup>23</sup> Chou SW. Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications. *Transpl Infect Dis*, 2001;3 Suppl 2:20-4.
- <sup>24</sup> Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, Espy MJ, Smith TF, Paya CV. Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J Infect Dis*, 2000;181(2):717-20.
- <sup>25</sup> Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, Sgarabotto D, Tuncer M, Noronha IL, Hartmann A; VICTOR Study Group. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 2007;7(9):2106-13.
- <sup>26</sup> Groopman JE. Antiretroviral therapy and immunomodulators in patients with AIDS. *Am J Med*, 1991;90(4A):18S-21S.
- <sup>27</sup> Jacobsen T, Sifontis N. Drug interactions and toxicities associated with the antiviral management of cytomegalovirus infection. *Am J Health Syst Pharm*, 2010;67(17):1417-25.
- <sup>28</sup> Fletcher C, Sawchuk R, Chinnock B, de Miranda P, Balfour HH Jr. Human pharmacokinetics of the antiviral drug DHPG. *Clin Pharmacol Ther*, 1986;40(3):281-6.
- <sup>29</sup> Sommadossi JP, Bevan R, Ling T, Lee F, Mastre B, Chaplin MD, Nerenberg C, Koretz S, Buhles WC Jr. Clinical pharmacokinetics of ganciclovir in patients with normal and impaired renal function. *Rev Infect Dis*, 1988;10 (Suppl 3):S507-14.
- <sup>30</sup> Scott JC, Partovi N, Ensom MH. Ganciclovir in solid organ transplant recipients: is there a role for clinical pharmacokinetic monitoring? *Ther Drug Monit*, 2004;26(1):68-77.
- <sup>31</sup> Fletcher C, Sawchuk R, Chinnock B, de Miranda P, Balfour HH Jr. Human pharmacokinetics of the antiviral drug DHPG. *Clin Pharmacol Ther*, 1986;40(3):281-6.

- <sup>32</sup> Erice A, Jordan MC, Chace BA, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH Jr. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in transplant recipients and other immunocompromised hosts. *JAMA*, 1987;257(22):3082-7.
- <sup>33</sup> Campos F, Pou L, Pascual C. Serum monitoring of ganciclovir (abstract). *Ther Drug Monit*, 1993;15:156.
- <sup>34</sup> Fishman JA, Doran MT, Volpicelli SA, Cosimi AB, Flood JG, Rubin RH. Dosing of intravenous ganciclovir for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation*, 2000;69(3):389-94.
- <sup>35</sup> Tornatore KM, Garey KW, Saigal N, et al. Ganciclovir pharmacokinetics and cytokine dynamics in renal transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Clin Transplant*, 2001;15:297-308.
- <sup>36</sup> Giménez E, Solano C, Azanza JR, Amat P, Navarro D. Monitoring of trough plasma ganciclovir levels and peripheral blood cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells to predict CMV DNAemia clearance in preemptively treated allogeneic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014;58(9):5602-5.
- <sup>37</sup> Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, Freeman R, Heaton N, Zuideveld KP; Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation*, 2005;79(11):1477-83.
- <sup>38</sup> Caldés A, Colom H, Armendariz Y, Garrido MJ, Troconiz IF, Gil-Vernet S, Lloberas N, Pou L, Peraire C, Grinyó JM. Population pharmacokinetics of ganciclovir after intravenous ganciclovir and oral valganciclovir administration in solid organ transplant patients infected with cytomegalovirus. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009;53(11):4816-24.
- <sup>39</sup> Padullés A, Colom H, Bestard O, Melilli E, Sabé N, Rigo R, Niubó J, Torras J, Lladó L, Manito N, Caldés A, Cruzado JM, Grinyó JM, Lloberas N. Contribution of Population Pharmacokinetics to Dose Optimization of Ganciclovir-Valganciclovir in Solid-Organ Transplant Patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016;60(4):1992-2002.
- <sup>40</sup> Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 2007;298(17):2038-47.
- <sup>41</sup> Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Feb 2015.

- 
- <sup>42</sup> Nota de prensa de la Sociedad Española de Nefrología. 9 mar 2017.  
[http://www.senefro.org/contents/webstructure/comunicacion/25\\_PreviaDi\\_a\\_Mundial\\_d el\\_Rin\\_.pdf](http://www.senefro.org/contents/webstructure/comunicacion/25_PreviaDi_a_Mundial_d el_Rin_.pdf)
- <sup>43</sup> Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
- <sup>44</sup> Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-83.
- <sup>45</sup> Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(11):2305-13.
- <sup>46</sup> Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, Siekmann L. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(3):297-304.
- <sup>47</sup> Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006;52(1):5-18.
- <sup>48</sup> Levey AS, Inker LA. Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):405-419.
- <sup>49</sup> Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
- <sup>50</sup> 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.
- <sup>51</sup> Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-54. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2008 Oct 7;149(7):519.
- <sup>52</sup> Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408.

- 
- <sup>53</sup> Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2012;156(11):785-95.
- <sup>54</sup> Jones MA, Golightly LK, Stolpman NM. Use of recalibrated serum creatinine concentrations for adjustment of drug dosages: determination of values compatible with conventional dosing recommendations. *Ann Pharmacother*, 2011;45(6):748-56.
- <sup>55</sup> FDA. Draft guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. FDACDER, Silver Spring; March 2010
- <sup>56</sup> EMA. Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function. CHMP, London; June 2004.
- <sup>57</sup> FDA. Draft guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. FDACDER, Silver Spring; March 2010
- <sup>58</sup> EMA. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of the medicinal products in patients with decreased renal function. CHMP, London; February 2014.
- <sup>59</sup> EMA. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of the medicinal products in patients with decreased renal function. CHMP, London; December 2015.
- <sup>60</sup> National Kidney Disease Education Program (NKDEP), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). CKD and drug dosing: information for providers (revised Jan 2010).
- <sup>61</sup> National Kidney Disease Education Program (NKDEP), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). CKD and drug dosing: information for providers (revised Apr 2015).
- <sup>62</sup> Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, Golper T, Grabe DW, Kasiske B, Keller F, Kielstein JT, Mehta R, Mueller BA, Pasko DA, Schaefer F, Sica DA, Inker LA, Umans JG, Murray P. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2011;80(11):1122-37.
- <sup>63</sup> Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Barcelona, septiembre 2016. Disponible en <https://goo.gl/ztTE2s> (consultada el 15 de febrer de 2018).
- <sup>64</sup> Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*, 1987;317(17):1098.

- 
- <sup>65</sup> Instituto de Biomecànica de Valencia. El estudio antropomètrico realizado por el IBV desvela las medidas actuales del hombre espanyol [Internet], 2015 [citad 27 de febrer de 2018]. Disponible en <https://goo.gl/7Trtus> (consultada el 15 de febrer de 2018).
- <sup>66</sup> Ministerio de Sanidad y Consumo. Estudio Antropomètrico de la Poblaci3n Femenina en Espa1a. Madrid, febrero 2008. Disponible en <https://goo.gl/cZKUoh> (consultada el 15 de febrer de 2018).
- <sup>67</sup> Blanco A, Fernandez P, Agull3 M, Somolinos M, Wagensteen O, Pelegr3 MD. Comparaci3n de la Tasa de Filtraci3n Glomerular estimada (TFGe) a partir de la concentraci3n s3rica de creatinina obtenida por los m3todos de Jaff3 y Jaff3 compensado. II Congreso Nacional del Laboratorio Cl3nico. A Coru1a, 2008.
- <sup>68</sup> Pou, L., F. Campos, B. Almirante, and C. Pascual. 1993. A rapid liquid chromatographic (HPLC) method for determination of ganciclovir in serum, p.183-186. In M. M Galteau, G. Siest, and J. Henny (ed.), *Biologie prospective. Comptes rendus du 8<sup>o</sup> Colloque de Pont-à-Mousson*. John Libbey Eurotext, Paris, France.
- <sup>69</sup> Campos F; Pou, L; Pascual, C. Serum Monitoring of Ganciclovir. *Ther Drug Monit*, 1993; 15 (2): 156. Third International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology.
- <sup>70</sup> Sawchuk RJ, Zaske DE, Cipolle RJ, Wargin WA, Strate RG. Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin Pharmacol Ther*, 1977;21(3):362-9.
- <sup>71</sup> Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*, 1999;8(2):135-60.
- <sup>72</sup> Tortorici MA, Nolin TD. Kidney function assessment and its role in drug development, review and utilization. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(4):523-32.
- <sup>73</sup> Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2011;31(11):1130-44.
- <sup>74</sup> Wargo KA, Eiland EH 3rd, Hamm W, English TM, Phillippe HM. Comparison of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for antimicrobial dosage adjustments. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7-8):1248-53.
- <sup>75</sup> Golik MV, Lawrence KR. Comparison of dosing recommendations for antimicrobial drugs based on two methods for assessing kidney function: cockcroft-gault and modification of diet in renal disease. *Pharmacotherapy*. 2008;28(9):1125-32.



- 
- <sup>76</sup> Hermsen ED, Maiefski M, Florescu MC, Qiu F, Rupp ME. Comparison of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for dosing antimicrobials. *Pharmacotherapy* 2009;29:649–55.
- <sup>77</sup> Wargo KA, English TM. Evaluation of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation for dosing antimicrobials. *Ann Pharmacother* 2010;44:439–46. 37.
- <sup>78</sup> Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2011;31(11):1130-44.
- <sup>79</sup> Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group--a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(10):2894-9.
- <sup>80</sup> Roberts GW, Ibsen PM, Schiøler CT. Modified diet in renal disease method overestimates renal function in selected elderly patients. *Age Ageing*. 2009;38(6):698-703.
- <sup>81</sup> Melloni C, Peterson ED, Chen AY, Szczech LA, Newby LK, Harrington RA, Gibler WB, Ohman EM, Spinler SA, Roe MT, Alexander KP. Cockcroft-Gault versus modification of diet in renal disease: importance of glomerular filtration rate formula for classification of chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):991-6.
- <sup>82</sup> Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, Townsend R, Okparavero A, Zhang YL, Schmid CH, Levey AS; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(1):33-42.
- <sup>83</sup> Stevens LA, Manzi J, Levey AS, Chen J, Deysher AE, Greene T, Poggio ED, Schmid CH, Steffes MW, Zhang YL, Van Lente F, Coresh J. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):21-35.
- <sup>84</sup> Park EJ, Wu K, Mi Z, Dong T, Lawrence JP, Ko CW, Huang SM, Zhang L, Crentsil V, Zhang J, Xu NN. A systematic comparison of cockcroft-gault and modification of diet in renal disease equations for classification of kidney dysfunction and dosage adjustment. *Ann Pharmacother*. 2012;46(9):1174-87.

- <sup>85</sup> Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2011;31(11):1130-44.
- <sup>86</sup> Delanaye P, Guerber F, Scheen A, Ellam T, Bouquegneau A, Guergour D, Mariat C, Pottel H. Discrepancies between the Cockcroft-Gault and Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) Equations: Implications for Refining Drug Dosage Adjustment Strategies. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(2):193-205.
- <sup>87</sup> Cartet-Farnier E, Goutelle-Audibert L, Maire P, De la Gastine B, Goutelle S. Implications of using the MDRD or CKD-EPI equation instead of the Cockcroft-Gault equation for estimating renal function and drug dosage adjustment in elderly patients. *Fundam Clin Pharmacol*. 2017;31(1):110-119.
- <sup>88</sup> Ryzner KL. Evaluation of aminoglycoside clearance using the modification of diet in renal disease equation versus the Cockcroft-Gault equation as a marker of glomerular filtration rate. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):1030-7.
- <sup>89</sup> Charhon N, Neely MN, Bourguignon L, Maire P, Jelliffe RW, Goutelle S. Comparison of four renal function estimation equations for pharmacokinetic modeling of gentamicin in geriatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):1862-9.
- <sup>90</sup> Conil JM, Georges B, Breden A, Ruiz S, Cougot P, Fourcade O, Saivin S. Estimation of glomerular filtration rate to adjust vancomycin dosage in critically ill patients: superiority of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation? *Anaesth Intensive Care*. 2014;42(2):178-84.



**9. ANNEXOS**



**9.1 AEMPS: Resolució del procediment de classificació d'estudi clínic o epidemiològic**





Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

 agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitariosDEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> EUGENIA PALACIO LACAMBRA  
HOSPITAL VALL D'HEBRÓN  
PASEO DE LA VALL D'HEBRÓN, 119-129  
08035 - BARCELONA

Fecha: 15 de septiembre de 2015

REFERENCIA: ESTUDIO CPE-GANCICLOVIR**ASUNTO:** NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “Capacidad predictiva de la estimación de la función renal sobre la cinética de eliminación del ganciclovir”, con código MAR-GAN-2015-01

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS  
SOCIALES E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDAN. de Registro: 20229 / RG 40724  
Fecha: 18/09/2015 10:07:54CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID





DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

**DESTINATARIO: D<sup>a</sup> MARÍA EUGENIA PALACIO LACAMBRA**

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **15 de septiembre de 2015**, por **D<sup>a</sup> MARÍA EUGENIA PALACIO LACAMBRA**, para la clasificación del estudio titulado **“Capacidad predictiva de la estimación de la función renal sobre la cinética de eliminación del ganciclovir”**, con código **MAR-GAN-2015-01** y cuyo promotores son **MARÍA EUGENIA PALACIO LACAMBRA Y JOSÉ BRUNO MONTORO RONSANO**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)<sup>(2)</sup>. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS <sup>(3)</sup> la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



agencia española de  
 medicamentos y  
 productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
 DE MEDICAMENTOS  
 DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. <sup>(4)</sup>

Madrid, a **15 de septiembre de 2015**

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE  
 MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

agencia española de  
 medicamentos y  
 productos sanitarios  
 Departamento de Medicamentos de Uso Humano  
 División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

César Hernández García

<sup>1</sup> Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

<sup>2</sup> De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

<sup>3</sup> Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

<sup>4</sup> De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



## **9.2 CEIC: Informe del Comitè Ètic d'Investigació**





Pg. Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona  
Tel. +34 93 489 40 10  
Fax +34 93 489 41 02

ID-RTF021

## INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón, de Barcelona,

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su reunión del día 30 de octubre de 2015 la propuesta del promotor:

**Dra.M<sup>a</sup> Eugenia Palacio Lacambra - Dr. José Bruno Montoro Ronsano**

para que sea realizado en este Centro, el estudio post-autorización código **MAR-GAN-2015-01**, titulado:

Capacidad predictiva de la estimación de la función renal sobre la cinética de eliminación del ganciclovir.

Protocolo en español, versión 01

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el texto de la hoja de información al paciente, como el procedimiento para obtener el consentimiento informado así como también la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio
- Y que este Comité acepta que dicho estudio post-autorización sea realizado por la Dra. Maria Eugenia Palacio Lacambra como investigadora principal.



Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico  
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado  
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química  
Vocales : Armadans Gil, Lluís. Médico  
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico  
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga  
Latorre Arteche, Francisco. Médico  
De Torres Ramírez, Inés M. Médico  
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria  
Ferreira González, Ignacio. Médico  
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería  
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga  
Guardia Massó, Jaume. Médico  
Joshi Jubert, Nayana. Médico  
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho  
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital  
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo  
Sánchez Raya, Judith. Médico  
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería  
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital  
Vargas Blasco, Víctor, Médico  
Vilca Yengle, Luz M<sup>a</sup>. Médico

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo firmo en Barcelona, a 30 de octubre de 2015

Firmado: Sra. Mireia Navarro  
Secretaria CEIC

### **9.3 CDC: Conformitat de la Direcció del Centre**







Pg. Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona  
Tel. +34 93 489 40 10  
Fax +34 93 489 41 02

ID-RTF008

Reg. 2015.948.07

### CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Dr. Joan Xavier Comella Carnicé, director de la *Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca*, y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

#### CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor:

**Dra.Mª Eugenia Palacio Lacambra - Dr. José Bruno Montoro Ronsano**

para que sea realizado en este Centro, el estudio post-autorización código **MAR-GAN-2015-01** titulado:

Capacidad predictiva de la estimación de la función renal sobre la cinética de eliminación del ganciclovir.

con los medicamentos: Ganciclovir

y que será realizado por la Dra. Maria Eugenia Palacio Lacambra como investigadora principal.

Que en un futuro se firmará el correspondiente contrato entre el Promotor el Hospital Universitari Vall d'Hebron y la Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron – Institut de Recerca, que regule la realización del mencionado estudio observacional en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, en el que se especificarán, entre otros, todos los aspectos económicos de este estudio postautorización.

Que se acepta dicho estudio post-autorización para que sea realizado en el Centro indicado.

Lo que firma en Barcelona a 5 de noviembre de 2015.

Vall d'Hebron  
Hospital  
Institut de Recerca

Firmado: Dr. Joan Xavier Comella Carnicé



#### **9.4 FITXA TÈCNICA DE CYMEVENE®**





## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cymevene 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 500 mg de ganciclovir (como ganciclovir sódico)

Después de la reconstitución con 10ml de agua para inyecciones, cada ml contiene 50 mg de ganciclovir.

Excipiente(s) con efecto conocido: aproximadamente 43 mg (2mEq) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Aglomerado blanco a blanquecino.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Cymevene está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad para el:

- tratamiento de infecciones por citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunodeficientes
- prevención de infecciones por CMV en pacientes con inmunosupresión iatrogénica (por ejemplo después de un trasplante de órgano o a una quimioterapia antineoplásica).

Se deben considerar las guías oficiales sobre el uso adecuado de agentes antivirales.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Tratamiento de la infección por CMV en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con función renal normal.*

- Tratamiento de inducción: 5mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, cada 12 horas durante 14 – 21 días.
- Tratamiento de mantenimiento: En pacientes inmunodeficientes con riesgo de sufrir una recidiva se puede administrar la terapia de mantenimiento de 5 mg/kg administrada mediante perfusión intravenosa durante una hora, una vez al día durante los 7 días de la semana o 6 mg/kg una vez al día durante 5 días a la semana. La duración del tratamiento de mantenimiento se debe determinar individualmente, se deben consultar las guías de tratamiento locales.



- Tratamiento de la progresión de la enfermedad: En cualquier paciente en el cual la infección por CMV progrese, tanto durante el tratamiento de mantenimiento o si el tratamiento con ganciclovir se ha retirado, puede ser tratado de nuevo utilizando la posología del tratamiento de inducción.

*Prevención de la infección por CMV en adultos y adolescentes mayores de 12 años con la función renal normal utilizando profilaxis o tratamiento preventivo*

- Profilaxis:

5 mg/kg administrada mediante perfusión intravenosa durante una hora, una vez al día durante los 7 días de la semana o 6 mg/kg una vez al día durante 5 días a la semana. La duración de la profilaxis se basa en el riesgo de infección por CMV, se deben consultar las guías locales de tratamiento.

- Tratamiento preventivo:

Tratamiento de inducción: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, cada 12 horas durante 7-14 días.

Tratamiento de mantenimiento: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, una vez al día durante los 7 días de la semana o 6 mg/kg una vez al día durante 5 días a la semana. La duración del tratamiento de mantenimiento se basa en el riesgo de infección por CMV, se deben consultar las guías de tratamiento locales.

#### *Insuficiencia renal*

Para pacientes con insuficiencia renal, la dosis de ganciclovir se debe ajustar según el aclaramiento de creatinina, tal como se indica en la siguiente tabla (ver secciones 4.4 y 5.2).

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal:

CrCl	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
>70 ml/min	5,0 mg/kg cada 12h	5,0 mg/kg/día
50-69 ml/min	2,5 mg/kg cada 12h	2,5 mg/kg/día
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/día	1,25 mg/kg/día
10-24 ml/min	1,25mg/kg/día	0,625 mg/kg/día
<10 ml/min	1,25 mg/kg 3 veces por semana tras hemodiálisis	0,625 mg/kg 3 veces por semana tras hemodiálisis

El aclaramiento estimado de creatinina se puede calcular según la creatinina sérica mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Para los varones} = \frac{(140 - \text{edad [años]}) \times (\text{peso corporal [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [micromol/L]})}$$

Para las mujeres: = 0,85 x valor de los varones

Puesto que se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, se deben monitorizar los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento estimado de creatinina.



#### *Insuficiencia hepática*

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Cymevene en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2)

#### *Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia graves*

Antes de comenzar el tratamiento, ver sección 4.4.

Si se reduce significativamente el recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con ganciclovir, se debe considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos y/o una interrupción del tratamiento con ganciclovir (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se han realizado estudios de eficacia o seguridad de ganciclovir en pacientes de edad avanzada. Dado que la función renal se deteriora con la edad, ganciclovir se debe administrar con especial precaución a los pacientes de edad avanzada teniendo en cuenta el estado de su función renal (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

La información de seguridad y eficacia de ganciclovir en niños menores de 12 años, incluyendo recién nacidos, es limitada (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica. Se deben consultar las guías terapéuticas.

#### Forma de administración

##### Advertencia:

Ganciclovir se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 1 hora, con una concentración que no debe sobrepasar 10 mg/ml. No se debe administrar en bolus o inyección intravenosa rápida porque puede aumentar la toxicidad de ganciclovir como resultado de unos niveles plasmáticos excesivos.

No administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea ya que puede producir una intensa irritación tisular debido al elevado pH (~ 11) de la solución de ganciclovir (ver sección 4.8).

No se deben sobrepasar las dosis, la frecuencia y la velocidad de perfusión recomendadas.

Cymevene es un polvo para solución para perfusión. Después de la reconstitución Cymevene es una solución incolora a ligeramente amarillenta, prácticamente exenta de partículas visibles.

La perfusión debe realizarse en venas con un flujo sanguíneo adecuado, preferiblemente a través de una cánula de plástico.

Para instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### *Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:*





Puesto que ganciclovir se considera potencialmente teratogénico y carcinogénico en humanos, se debe tener precaución en su manipulación (ver sección 6.6).

#### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o valganciclovir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Lactancia (ver sección 4.6).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Hipersensibilidad cruzada

Debido a la semejanza en la estructura química de ganciclovir y de aciclovir y penciclovir, es posible que se produzca una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescriba Cymevene en pacientes con hipersensibilidad conocida a aciclovir o penciclovir (o a sus pro-fármacos valaciclovir o famciclovir respectivamente).

##### Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad, y anticoncepción

Antes de iniciar el tratamiento con ganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios con animales, se ha observado que ganciclovir es mutagénico, teratogénico, anespermatoagénico, carcinogénico y perjudicial para la fertilidad. Se considera probable que ganciclovir inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente (ver secciones 4.6, 4.8 y 5.3).

Por lo tanto, ganciclovir se debe considerar potencialmente teratógeno y carcinógeno para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer. Por lo tanto, se debe advertir a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 30 días después de finalizar el mismo. Se debe advertir a los hombres que utilicen anticonceptivos de barrera durante el tratamiento y hasta al menos 90 días después de finalizar el tratamiento con ganciclovir, a menos que exista la seguridad que la pareja femenina no corre el riesgo de quedarse embarazada (ver secciones 4.6, 4.8 y 5.3).

El uso de ganciclovir requiere precaución extrema, especialmente en la población pediátrica debido al potencial carcinogénico a largo plazo y a la toxicidad reproductiva. Se deben considerar cuidadosamente los beneficios del tratamiento en cada caso y estos deben ser claramente superiores a los riesgos (ver sección 4.2). Consultar guías de tratamiento.

##### Mielosupresión

Cymevene debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica pre-existente o con antecedentes de citopenia hematológica relacionada con medicamentos y en pacientes que estén recibiendo radioterapia.

Se han observado casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y fallo de la médula ósea en pacientes tratados con ganciclovir. No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/ $\mu$ l, o el recuento de plaquetas es menor de 25.000 células/ $\mu$ l o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl (ver secciones 4.2 y 4.8).



Se recomienda monitorizar el hemograma completo, incluido el recuento de plaquetas durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal, se debe garantizar un aumento de la monitorización hematológica. Durante los primeros 14 días de administración se recomienda hacer un recuento de glóbulos blancos (preferiblemente como prueba diferencial) cada dos días; esta monitorización debe hacerse diariamente en pacientes con niveles basales de neutrófilos bajos (<1000 neutrófilos/ $\mu$ l), en aquellos pacientes que hayan desarrollado leucopenia durante tratamientos previos con otras sustancias mielotóxicas, y en aquellos con insuficiencia renal.

En pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave, se recomienda considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos y/o una suspensión del tratamiento con ganciclovir (ver secciones 4.2 y 4.8).

#### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal tienen más riesgo de toxicidad (especialmente toxicidad hematológica). Es necesaria una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Uso con otros medicamentos

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Ganciclovir no se debe administrar al mismo tiempo que imipenem-cilastatina, a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos potenciales (ver sección 4.5).

Los pacientes tratados con ganciclovir y didanosina, medicamentos con efecto mielosupresor conocido, o medicamentos que afecten a la función renal, deben vigilarse estrechamente por si aparecen signos añadidos de toxicidad (ver sección 4.5).

#### Excipientes

Este medicamento contiene 2 mmol (43mg) de sodio por 500 mg de dosis. Se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones farmacocinéticas

##### *Probenecid*

El probenecid, administrado junto con el ganciclovir por vía oral, disminuye estadísticamente el aclaramiento renal del ganciclovir, esto da lugar a un aumento clínicamente significativo de la exposición a este medicamento. Este efecto también se prevé durante la administración concomitante de ganciclovir intravenoso y probenecid. Por lo tanto, se debe monitorizar estrechamente la toxicidad de ganciclovir en pacientes tratados con probenecid y Cymevene.

##### *Didanosina*



Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan de forma consistente cuando se administra con ganciclovir. En dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, se observa un incremento del AUC de didanosina que varía entre 38% y 67%. No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo en las concentraciones de ganciclovir. Hay que monitorizar cuidadosamente la posible toxicidad de la didanosina para estos pacientes (ver sección 4.4)

#### *Otros antirretrovirales*

Las isoenzimas del citocromo P450 no están implicadas en la farmacocinética de ganciclovir. Como consecuencia, no se prevén interacciones farmacocinéticas con los inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos.

#### Interacciones farmacodinámicas

##### *Imipenem–cilastatina*

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados concomitantemente con ganciclovir e imipenem-cilastatina. Estos medicamentos no deben administrarse a la vez, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

##### *Zidovudina*

Tanto la zidovudina como el ganciclovir son capaces de causar neutropenia y anemia. Puede darse una interacción farmacodinámica cuando se administran estos fármacos de forma concomitante. Algunos pacientes no toleran el tratamiento conjunto a dosis completas (ver sección 4.4).

#### Otras interacciones farmacológicas potenciales

La toxicidad puede verse aumentada cuando ganciclovir se administra junto con otros medicamentos con efecto mielosupresor conocido o que se asocian a insuficiencia renal. Esto incluye agentes antiinfecciosos (como dapsona, pentamidina, flucitosina, anfotericina B, trimetoprim/sulfametoxazol), inmunosupresores (ej. ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetilo), agentes antineoplásicos (ej. vincristina, vinblastina, doxorrubicina e hidroxiurea) así como nucleósidos (incluidas la zidovudina, estavudina y didanosina) y análogos de nucleótidos (incluidos tenofovir, adefovir). Por lo tanto, se debe considerar el uso concomitante de todos estos fármacos con ganciclovir sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Fertilidad



En estudios con animales, el ganciclovir perjudicó la fertilidad en ratones machos y hembras. Basado en el hecho que en estudios animales se vio anespermatoogénesis a exposiciones de ganciclovir por debajo de los niveles terapéuticos, se considera probable que ganciclovir pueda producir una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis en humanos (ver sección 4.4).

#### Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de ganciclovir en mujeres embarazadas. Sin embargo, ganciclovir atraviesa fácilmente la placenta humana. En estudios animales el ganciclovir ha sido asociado con toxicidad reproductiva y teratogenicidad (ver secciones 4.4 y 5.3). Por lo tanto, ganciclovir no se debe administrar en mujeres embarazadas a menos que la necesidad clínica de tratamiento de la mujer supere el riesgo potencial de teratogénesis para el feto.

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

Como resultado de la potencial toxicidad reproductiva y teratogenicidad, se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 30 días después de finalizar el mismo. Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante el tratamiento y hasta al menos 90 días después de finalizar el tratamiento con ganciclovir, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corra riesgo de quedarse embarazada (ver secciones 4.4 y 5.3).

#### Lactancia

Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna pero no se puede descartar la posibilidad de que ganciclovir se excrete en la leche materna y provoque reacciones adversas graves en el bebé lactante. Los datos en animales indican que ganciclovir es excretado en la leche de ratas lactantes. Por lo tanto, la lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con ganciclovir (ver sección 4.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Ganciclovir puede tener una influencia importante en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

El valganciclovir es un profármaco de ganciclovir, y puede esperarse que las reacciones adversas asociadas a valganciclovir, ocurran con ganciclovir. El ganciclovir oral ya no está disponible pero las reacciones adversas notificadas con su uso también pueden esperarse en pacientes en tratamiento con ganciclovir intravenoso. Por lo tanto, en la tabla de reacciones adversas se incluyen las reacciones adversas al medicamento notificadas con ganciclovir intravenoso u oral o con valganciclovir.

Las reacciones adversas más graves y frecuentes en pacientes tratados con ganciclovir/valganciclovir son las reacciones hematológicas que incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia (ver sección 4.4). Otras reacciones adversas al medicamento se presentan en la siguiente tabla.

Las frecuencias presentadas en la tabla de reacciones adversas derivan de una población de pacientes infectada por VIH (n=1704) que han recibido una terapia de mantenimiento con ganciclovir o valganciclovir. Se ha hecho una excepción para las reacciones de agranulocitosis, granulocitopenia y reacciones anafilácticas, en las que la frecuencia proviene de la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se nombran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias



se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

El perfil general de seguridad de ganciclovir/valganciclovir es coherente en poblaciones con VIH y transplantados salvo para el desprendimiento de retina, notificado únicamente en pacientes con VIH con retinitis por CMV. Sin embargo, existen algunas diferencias en la frecuencia de determinadas reacciones. Ganciclovir intravenoso se asocia con un menor riesgo de diarrea comparado con valganciclovir oral. En pacientes con VIH, se ha notificado más frecuentemente pirexia, infecciones por candida, depresión, neutropenia grave (ANC  $< 500/\mu\text{l}$ ) y reacciones de la piel. En receptores de transplante de órganos se han notificado más frecuentemente disfunciones renales y hepáticas.

Tabla de reacciones adversas

RAM (MedDRA) Sistema de clasificación por órganos	Categoría según frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones:</b>	
Infecciones por Candida incluida la candidiasis oral	Muy frecuente
Infecciones del tracto respiratorio superior	
Sepsis	Frecuente
Gripe	
Infección del tracto urinario	
Celulitis	
<b>Trastornos linfáticos y de la sangre:</b>	
Neutropenia	Muy frecuente
Anemia	
Trombocitopenia	Frecuente
Leucopenia	
Pancitopenia	
Fallo de la médula ósea	Poco frecuente
Anemia aplásica	Raro
Agranulocitosis*	
Granulocitopenia*	
<b>Trastornos del sistema inmune:</b>	
Hipersensibilidad	Frecuente
Reacciones anafilácticas*	Raro
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales:</b>	
Disminución del apetito	Muy Frecuente
Pérdida de peso	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	
Depresión	Frecuente
Confusión	
Ansiedad	
Agitación	Poco frecuente
Trastorno psicótico	
Pensamientos perturbados	
Alucinaciones	



<b>RAM (MedDRA) Sistema de clasificación por órganos</b>	<b>Categoría según frecuencia</b>
<b><i>Trastornos del sistema nervioso:</i></b>	
Dolor de cabeza	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente
Neuropatía periférica	
Mareos	
Parestesia	
Hipoestesia	
Convulsión	
Disgeusia (trastorno del gusto)	
Temblor	
<b><i>Trastornos oculares:</i></b>	
Problemas visuales	Frecuente
Desprendimiento de retina	
Moscas flotantes	
Dolor ocular	
Conjuntivitis	
Edema macular	
<b><i>Trastornos del oído y del laberinto:</i></b>	
Dolor de oídos	Frecuente
Sordera	Poco frecuente
<b><i>Trastornos cardíacos:</i></b>	
Arritmias	Poco frecuente
<b><i>Trastornos vasculares:</i></b>	
Hipotensión	Frecuente
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i></b>	
Tos	Muy frecuente
Disnea	
<b><i>Trastornos gastrointestinales:</i></b>	
Diarrea	Muy frecuente
Náuseas	
Vómitos	
Dolor abdominal	Frecuente
Dispepsia	
Flatulencia	
Dolor abdominal superior	
Estreñimiento	
Ulceración de la boca	
Disfagia	
Distensión abdominal	
Pancreatitis	
<b><i>Trastornos hepatobiliares:</i></b>	
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente
Función hepática anormal	
Aumento de aspartato aminotransferasa	
Aumento de alanino aminotransferasa	
<b><i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i></b>	



<b>RAM (MedDRA) Sistema de clasificación por órganos</b>	<b>Categoría según frecuencia</b>
Dermatitis	Muy frecuente
Sudoración nocturna	Frecuente
Prurito	
Erupción	
Alopecia	
Sequedad de la piel	Poco frecuente
Urticaria	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:</b>	
Dolor de espalda	Frecuente
Mialgia	
Artralgia	
Espasmos musculares	
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	
Disfunción renal	Frecuente
Disminución del aclaramiento de creatinina renal	
Incremento de creatinina en sangre	
Insuficiencia renal	Poco frecuente
Hematuria	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</b>	
Infertilidad masculina	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y en el lugar de administración:</b>	
Pirexia	Muy frecuente
Fatiga	
Reacción en el lugar de la inyección	Frecuente
Dolor	
Escalofríos	
Malestar	
Astenia	
Dolor torácico	Poco frecuente

\* Las frecuencias de estas reacciones adversas se derivan de la experiencia post comercialización, las demás categorías de frecuencia se basan en frecuencias registradas en ensayos clínicos.

#### Descripción de determinadas reacciones adversas

##### *Neutropenia*

El riesgo de neutropenia no se puede predecir en base al número de neutrófilos antes del tratamiento. La neutropenia normalmente ocurre durante la primera o la segunda semana del tratamiento de inducción y después de una dosis acumulada de  $\leq 200$  mg/kg. El recuento celular habitualmente se normaliza dentro de los 2 a 5 días después de la interrupción del tratamiento o de una reducción de la dosis (ver sección 4.4).

##### *Neutropenia grave*



La neutropenia grave fue notificada más frecuentemente en pacientes infectados por VIH (14%) que habían recibido terapia de mantenimiento con valganciclovir, ganciclovir oral o intravenoso (n=1704), que en pacientes receptores de un trasplante de órgano tratados con valganciclovir o ganciclovir oral. En los pacientes que recibieron valganciclovir o ganciclovir oral hasta el día 100 post-trasplante, la incidencia de neutropenia grave fue de 5% y 3% respectivamente, mientras que en pacientes que recibieron valganciclovir hasta el día 200 post-trasplante la incidencia de neutropenia grave fue del 10%.

#### *Trombocitopenia*

Pacientes con un recuento de plaquetas inicial bajo ( $< 100.000 /\mu\text{l}$ ) tienen un mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia. Pacientes con inmunosupresión iatrogénica debida al tratamiento con medicamentos inmunosupresores tienen mayor riesgo de trombocitopenia que los pacientes con SIDA (ver sección 4.4). La trombocitopenia grave puede estar asociada con hemorragias potencialmente amenazantes para la vida.

#### *Convulsiones*

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### *Desprendimiento de retina*

Esta reacción adversa sólo se ha notificado en estudios de pacientes con SIDA tratados con Cymevene para retinitis por CMV.

#### *Reacción en el lugar de administración*

La reacción en el lugar de administración ocurre con frecuencia en pacientes que reciben ganciclovir. Cymevene se debe administrar tal como se recomienda en la sección 4.2 para reducir el riesgo de la irritación tisular local.

#### Población pediátrica

No se han realizado estudios de seguridad formales con ganciclovir en niños menores de 12 años, pero en base a la experiencia con valganciclovir, un pro-fármaco de ganciclovir, el perfil de seguridad general del fármaco activo es similar en pacientes pediátricos y pacientes adultos. Sin embargo, las tasas de ciertas reacciones adversas, como pirexia y dolor abdominal, que pueden ser características de la población pediátrica, ocurren más frecuentemente en pacientes pediátricos que en pacientes adultos. La neutropenia también ocurre más a menudo en pacientes pediátricos, pero no hay correlación entre la neutropenia y las reacciones adversas infecciosas en la población pediátrica.

Los datos disponibles en recién nacidos o lactantes con VIH/SIDA o con infección sintomática congénita por CMV, tratados con valganciclovir o ganciclovir, son limitados, sin embargo el perfil de seguridad parece ser coherente con el perfil de seguridad de valganciclovir/ganciclovir conocido.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.





#### 4.9. Sobredosis

##### Sintomas

En los ensayos clínicos y durante la experiencia post comercialización se han recibido notificaciones de sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa, algunas con resultado de muerte. En la mayoría de las notificaciones no se asoció a ningún tipo de reacción adversa, o experimentaron uno o más de las siguientes reacciones adversas:

- Toxicidad hematológica: mielosupresión incluyendo pancitopenia, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia
- Toxicidad hepática: hepatitis, alteración de la función hepática
- Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria en un paciente con insuficiencia renal pre-existente, fallo renal agudo, elevación de la creatinina
- Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos
- Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsiones

##### Tratamiento

Ganciclovir se elimina por hemodiálisis, por lo tanto la hemodiálisis puede resultar beneficiosa para reducir la exposición al medicamento de los pacientes que han recibido una sobredosis de ganciclovir (ver sección 5.2).

##### Información adicional en poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Se espera que una sobredosis de ganciclovir podría conducir a un aumento de la toxicidad renal en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

##### Población pediátrica

No hay información específica disponible.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antivirales de acción directa, nucleósidos y nucleótidos, excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AB06

##### Mecanismo de acción

Ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina que inhibe la replicación de los virus herpéticos *in vitro* e *in vivo*. Los virus humanos sensibles incluyen el citomegalovirus humano (CMV humano), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), el herpes virus humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B (VHB). Los estudios clínicos se han limitado a evaluar la eficacia en pacientes con infección por CMV.



En las células infectadas por CMV, la proteinquinasa vírica UL97 fosforila primero al ganciclovir a monofosfato de ganciclovir. Posteriormente es fosforilado por varias quinasas celulares que producen trifosfato de ganciclovir; el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que esto ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con semividas de 18 y 6 -24 horas respectivamente, después de eliminar el ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende, fundamentalmente, de la quinasa vírica, la fosforilación de ganciclovir ocurre preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.

La actividad viroestática del ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del ADN vírico a través de: (1) inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al ADN a través de la ADN-polimerasa, y (2) incorporación del trifosfato de ganciclovir al ADN vírico originando la terminación del ADN o limitando mucho la elongación del ADN vírico.

#### Actividad Antiviral

La actividad *in vitro* antivírica, medida como  $CI_{50}$  del ganciclovir frente al CMV oscila en el intervalo de 0,08  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) a 14  $\mu$ M (3,57  $\mu$ g/ml).

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Resistencia vírica*

Se debe considerar la posibilidad de resistencia vírica en los pacientes que muestran reiteradamente una respuesta clínica pobre o que experimentan una excreción viral persistente durante el tratamiento.

La resistencia viral a ganciclovir puede surgir por selección de unas mutaciones en el gen viral de la quinasa (UL97) que es el responsable de la monofosforilación de ganciclovir y/o del gen viral de la polimerasa (UL54). Los virus que tienen la mutación en el gen UL97 son resistentes sólo a ganciclovir, mientras que los que tienen la mutación en el gen UL54 son resistentes a ganciclovir pero pueden tener también resistencia cruzada a otros fármacos antivirales también dirigidos a la polimerasa viral.

#### Población pediátrica

En un estudio prospectivo, 36 pacientes pediátricos gravemente inmunodeprimidos (entre 6 meses y 16 años de edad) con infección por VIH y por CMV, recibieron ganciclovir intravenoso a una dosis de 5 mg/kg diaria durante 2 días, seguidos por ganciclovir oral durante una mediana de 32 semanas. Ganciclovir fue eficaz con un perfil de toxicidad similar al observado en adultos. Ganciclovir se asoció con una disminución de la detección de CMV a través de cultivo o de la reacción en cadena de la polimerasa. La neutropenia fue la única reacción adversa grave observada durante el estudio y aunque ninguno de los niños necesitó que se interrumpiera el tratamiento, 4 requirieron tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) para mantener el recuento absoluto de neutrófilos  $> 400$  células/mm<sup>3</sup>.

En un estudio retrospectivo, 122 pacientes pediátricos receptores de trasplante hepático (entre 16 días – 18 años de edad, mediana de edad 2,5 años) recibieron como mínimo 14 días de ganciclovir intravenoso, 5 mg/kg dos veces al día, seguidos por una monitorización preventiva de CMV a través de PCR. Cuarenta y tres pacientes se consideraron de alto riesgo por CMV y 79 de riesgo rutinario. A través de PCR se detectó infección asintomática por CMV en el 34,4 % de los individuos y fue más probable en los receptores con alto riesgo que en aquellos con riesgo rutinario (58,1% vs. 21,8%,  $p = 0,0001$ ). Doce individuos (9,8%)



desarrollaron infección por CMV (8 de alto riesgo vs. 4 de riesgo rutinario,  $p = 0,03$ ). Tres individuos desarrollaron rechazo agudo durante los 6 meses después de la detección de CMV, pero en 13 individuos el rechazo fue anterior al CMV. No hubo muertes secundarias a CMV. A un total de 38,5% de los individuos se les administraron medicamentos antivirales además de la profilaxis postoperatoria inicial.

En un análisis retrospectivo, la seguridad y la eficacia de ganciclovir se comparó con valganciclovir en 92 pacientes pediátricos trasplantados de riñón y/o hígado (de 7 meses a 18 años de edad, mediana de edad 9 años). Todos los niños recibieron ganciclovir intravenoso 5 mg/kg dos veces al día durante 2 semanas después del trasplante. Los niños tratados antes de 2004 recibieron ganciclovir oral de 30 mg/kg/dosis hasta 1g/dosis tres veces al día ( $n = 41$ ), mientras que los niños tratados después de 2004 recibieron valganciclovir hasta 900 mg una vez al día ( $n = 51$ ). La incidencia general de CMV fue del 16% (15/92 pacientes). El tiempo de inicio de la infección por CMV fue comparable en los dos grupos.

En un estudio controlado y aleatorizado, 100 recién nacidos ( $\leq 1$  mes de edad) con infección por CMV congénita sintomática con el SNC afectado, recibieron ganciclovir intravenoso 6 mg/kg cada 12 horas durante 6 semanas o no recibieron tratamiento. De los 100 pacientes reclutados, 42 cumplieron todos los criterios del estudio y tuvieron ambas evaluaciones de audiometrías, la inicial y el seguimiento 6 meses después. De éstos, 25 recibieron ganciclovir y 17 no recibieron tratamiento. De los que recibieron ganciclovir, veintiuno de 25 mejoraron la audición o mantuvieron la audición normal a los 6 meses respecto al nivel inicial comparado con 10/17 en pacientes control (84% y 59% respectivamente  $p = 0,06$ ). De los que recibieron ganciclovir, ninguno tuvo un empeoramiento de la audición a los 6 meses respecto al nivel inicial, comparado con 7 pacientes control ( $p < 0,01$ ). Un año después del nivel inicial, 5/24 de los tratados con ganciclovir y 13/19 de los pacientes control tuvieron un empeoramiento de la audición ( $p < 0,01$ ). Durante el curso del estudio, 29/46 de los pacientes tratados con ganciclovir tuvieron neutropenia, comparado con 9/43 de los pacientes control ( $p < 0,1$ ). Durante el estudio hubo 9 muertes, 3 en el grupo de ganciclovir y 6 en el grupo control. Ninguna muerte se relacionó con la medicación del estudio.

En un estudio fase III aleatorizado y controlado, 100 recién nacidos (3-33 días de edad, con una mediana de edad de 12 días) con CMV congénita sintomática grave con el SNC afectado, recibieron, o ganciclovir intravenoso 6 mg/kg dos veces al día durante 6 semanas ( $n = 48$ ), o ningún tratamiento antiviral ( $n = 52$ ). Los bebés que recibieron ganciclovir mejoraron los resultados en el neurodesarrollo a los 6 y a los 12 meses, comparado con aquellos que no recibieron tratamiento antiviral. Aunque los que recibieron ganciclovir tuvieron algunos retrasos y resultados neurológicos más normales, la mayoría seguía estando por detrás de lo que se considera un desarrollo normal a las 6 semanas, a los 6 meses, o a los 12 meses de edad. En este estudio no se evaluó la seguridad.

En un estudio retrospectivo se investigó el efecto del tratamiento antiviral sobre la pérdida auditiva tardía en lactantes con infección por CMV congénita (4-34 meses de edad, edad media de  $10,3 \pm 7,8$  meses, mediana de edad de 8 meses). El estudio incluía 21 lactantes con una audición normal en el nacimiento que desarrollaron una pérdida auditiva tardía. El tratamiento antiviral consistía en:

- Ganciclovir intravenoso 5 mg/kg al día durante 6 semanas seguido por valganciclovir oral 17 mg/kg dos veces al día durante 6 semanas y después diariamente hasta 1 año de edad, o
- Valganciclovir oral 17 mg/kg dos veces al día durante 12 semanas y después diariamente 9 meses.



Ninguno de los niños necesitó un implante coclear y el déficit auditivo mejoró en el 83 % de los oídos afectados por una pérdida auditiva inicial. La neutropenia fue el único efecto adverso notificado pero no fue necesario interrumpir el tratamiento en ningún paciente.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de ganciclovir se han evaluado en pacientes seropositivos por VIH y CMV, pacientes con SIDA y con retinitis por CMV, y en pacientes con trasplante de órgano sólido.

### Distribución

El volumen de distribución del ganciclovir intravenoso, se correlaciona con el peso corporal. Los valores del volumen de distribución en el equilibrio oscilan de 0,54 a 0,87 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas fue de un 1 -2 % en concentraciones de ganciclovir de 0,5 y 51 µg/ml. El ganciclovir penetra en el líquido cefalorraquídeo, donde se observaron concentraciones que alcanzaban el 24%-67% de la concentración plasmática.

### Biotransformación

Ganciclovir no se metaboliza de manera significativa.

### Eliminación

La principal vía de eliminación del ganciclovir consiste en la excreción renal a través de filtración glomerular y secreción tubular activa de ganciclovir inalterado. En pacientes con función renal normal, más del 90% de la dosis de ganciclovir intravenoso administrado se recupera inalterado en orina en 24 horas. La media del aclaramiento sistémico osciló entre  $2,64 \pm 0,38$  ml/min/kg (N= 15) a  $4,52 \pm 2,79$  ml/min/kg (N= 6) y el aclaramiento renal varió de  $2,57 \pm 0,69$  ml/min/kg (N= 15) a  $3,48 \pm 0,68$  ml/min/kg (N= 20) y corresponden al 90 -101 % del ganciclovir administrado. La semivida en sujetos sin insuficiencia renal osciló entre  $2,73 \pm 1,29$  (N= 6) y  $3,98 \pm 1,78$  horas (N= 8).

### Linealidad/No linealidad

Cuando se administra por vía intravenosa, ganciclovir muestra una farmacocinética lineal en el rango de 1,6 -5,0 mg/kg.

### Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento corporal total de ganciclovir está correlacionado linealmente con el aclaramiento de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, y grave, los aclaramientos sistémicos medios que se observaron fueron 2,1, 1 and 0,3 ml/min/kg. Los pacientes con insuficiencia renal tienen una mayor semivida de eliminación. En pacientes con insuficiencia renal grave, la semivida de eliminación se incrementó en 10 veces (ver sección 4.2 para ajustes de dosis necesarios en pacientes con insuficiencia renal).

### Pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis



La hemodiálisis reduce las concentraciones plasmáticas de ganciclovir alrededor del 50 % tras la administración intravenosa durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas

Durante la hemodiálisis intermitente, la estimación del aclaramiento de ganciclovir varió entre 42 - 92 ml/min, resultando una semivida intradialítica de 3,3 -4,5 horas. La fracción de ganciclovir eliminado en una sola sesión de diálisis varió entre el 50 y el 63 %. La estimación del aclaramiento de ganciclovir para la diálisis continua fue menor (4,0 -29,6 ml/min) pero dio lugar a una mayor retirada del ganciclovir en un intervalo de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Cymevene en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática no debería afectar a la farmacocinética de ganciclovir ya que este es excretado por vía renal y, por lo tanto, no se establecen recomendaciones posológicas específicas (ver sección 4.2).

#### Población pediátrica

La farmacocinética del ganciclovir intravenoso fue estudiada en recién nacidos de 2 a 49 días de edad tras dosis de 4 mg/kg (N= 14) y 6 mg/kg (N= 13). La C<sub>max</sub> media fue de 5,5 ± 6 µg/ml en 4 mg/kg y 7.0 ± 1,6 µg/ml en 6 mg/kg. Los valores medios del volumen de distribución en estado de equilibrio (0,7 L/kg) y el aclaramiento sistémico (3,15 ± 0,47 ml/min/kg en 4 mg/kg y 3,55 ± 0,35 ml/min/kg en 6 mg/kg) fueron comparables a los observados en adultos con función renal normal.

La farmacocinética de ganciclovir intravenoso también fue estudiada en lactantes y niños de edades comprendidas entre 9 meses y 12 años con función renal normal. Las características farmacocinéticas de ganciclovir fueron las mismas tras una única dosis intravenosa (5 mg/kg) que tras una dosis múltiple (cada 12 horas). La exposición medida por los valores medios del AUC<sub>0-∞</sub> en los días 1 y 14 fueron 19,4 ± 7,1 y 24,1 ± 14,6 µg.h/ml respectivamente y los valores correspondientes a la C<sub>max</sub> fueron 7,59 ± 3,21 µg/ml (día 1) y 8,31 ± 4,9 µg/ml (día 14). El rango de exposición fue comparable a aquellos observados en adultos. Los valores medios correspondientes al aclaramiento sistémico, aclaramiento renal y semivida de eliminación fueron 4,66 ± 1,72 ml/min/kg, 3,49 ± 2,40 ml/min/kg, and 2,49 ± 0,57 h, respectivamente. La farmacocinética del ganciclovir intravenoso en lactantes y niños fue consistente con la observada en neonatos y adultos.

#### Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años de edad (ver sección 4.2).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Ganciclovir fue mutagénico en células de linfoma de ratón y clastogénico en células de mamíferos. Estos resultados son coherentes con el resultado positivo del estudio de carcinogenicidad en ratón realizado con ganciclovir. Ganciclovir es un potencial carcinógeno

Ganciclovir causa disfunción de la fertilidad y teratogenicidad en los animales. En base a los estudios en animales donde se indujo la anespermatogénesis a exposiciones sistémicas de ganciclovir por debajo de los niveles terapéuticos, se considera probable que ganciclovir produzca una inhibición de la espermatogénesis.



## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)  
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

### 6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6. No emplear agua bacteriostática para inyecciones que contenga parabenos (para-hydroxybenzoatos), ya que éstos son incompatibles con Cymevene y pueden producir precipitación.

### 6.3. Periodo de validez

3 años

Después de la reconstitución:

La estabilidad química y física durante el manejo ha sido demostrada para el producto reconstituido durante 12 horas a 25°C tras su disolución con agua para inyectables. No refrigerar ni congelar.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario.

Tras la dilución:

La estabilidad química y física durante el uso ha sido demostrada durante 24 horas a 2 – 8 °C (no congelar).

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión de Cymevene se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente el tiempo y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y no debe ser superior a 24 horas de 2 °C a 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hagan en un sitio controlado y en condiciones asépticas validadas.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución y después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio monodosis de 10 ml con tapón de goma fluororesina laminada/ siliconada y cierre de aluminio precintado.

Disponible en envases de 1 vial o de 5 viales.



Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

##### **Se debe tener precaución en la manipulación de Cymevene**

Puesto que Cymevene se considera un agente potencialmente teratogénico y carcinogénico en humanos, se debe tener precaución en su manipulación. Evitar la inhalación o contacto directo con el polvo que contienen los viales o el contacto directo con la solución reconstituida con la piel o membranas mucosas. Las soluciones de Cymevene son alcalinas (pH ~ 11). Si esto ocurre, lave cuidadosamente y a fondo la zona con agua y jabón y enjuague completamente los ojos con abundante agua.

##### Forma de preparación del concentrado reconstituido

Se debe usar una técnica aséptica durante toda la reconstitución de Cymevene liofilizado

1. Se debe retirar el cierre de aluminio precintado para exponer la parte central del tapón de goma. Extraer 10 ml de agua para inyectables con una jeringa, después inyectarla lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial con la aguja en dirección a la pared del vial. **No usar agua bacteriostática para inyección que contenga parabenos (para-hydroxybenzoatos), ya que éstos son incompatibles con Cymevene.**
2. Girar ligeramente el vial para asegurar la humectación completa del producto.
3. Se debe girar/rotar ligeramente el vial durante algunos minutos hasta obtener una solución reconstituida clara.
4. La solución reconstituida se debe comprobar cuidadosamente para asegurar la disolución del producto y que esté prácticamente libre de partículas visibles antes de proceder a la dilución con un disolvente compatible. El color de la solución reconstituida de Cymevene va de incoloro a amarillo claro.

Para las condiciones de conservación del concentrado reconstituido, ver sección 6.3.

##### Preparación de la solución diluida final para perfusión

En función del peso corporal del paciente extraer del vial el volumen necesario con una jeringa y a continuación diluirlo en un líquido de perfusión adecuado. Añadir un volumen de 100 ml del disolvente a la solución reconstituida. No son recomendables concentraciones de perfusión superiores a 10 mg/ml. Soluciones de cloruro sódico, dextrosa al 5 %, Ringer para inyección y Ringer con lactato para inyección, han demostrado ser compatibles químicamente o físicamente con Cymevene.

Cymevene no se debe mezclar con otros productos intravenosos.

La solución diluida se debe administrar por perfusión intravenosa durante 1 hora tal como se indica en la sección 4.2. No administrar por inyección intramuscular o subcutánea, ya que puede producir una intensa irritación tisular debido al elevado pH (~11) de la solución de ganciclovir.

Para las condiciones de conservación de la solución diluida para perfusión, ver sección 6.3



#### Eliminación

Es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y cualquier residuo, se realizará de acuerdo a la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ROCHE FARMA, S.A.  
C/ Ribera del Loira, 50 28042, Madrid

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº de Registro: 58.266

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 11 de abril de 1989

Fecha de la última renovación: 30 de Enero de 2007

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2017


La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>





## **9.5 PROCEDIMENT ESPECÍFIC PER ANALITZAR EL GANCICLOVIR A L'HUVH**




 <b>Vall d'Hebron</b> Hospital Laboratoris Clínics	<b>PROCEDIMENT ESPECÍFIC</b>	
	<b>GANCICLOVIR</b>	
PE-FA-001	Revisió 03	Full 1 de 9

IMP-005 Rev.: 01

**0. GESTIÓ DEL DOCUMENT**

	ELABORACIÓ	REVISIÓ	APROVACIÓ
<b>NOM</b>	LEONOR POU	ROSA LOPEZ	LEONOR POU
<b>FUNCIÓ</b>	Responsable Unitat	Facultatiu	Responsable Unitat
<b>DATA APROVACIÓ</b>	29-01-2007		
<b>SIGNATURA</b>			

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS		
REVISIÓ	DATA APROVACIÓ	DESCRIPCIÓ DE LA MODIFICACIÓ
01	02-10-2003	Edició del procediment
02	15-03-2004	Substitució del AN-FA-05 per AN-FA-08. Variació en els apartats 2, 3.6, 3.7.1 i 4 Apartat 3.4.3. Modificació de la preparació de les solucions de treball
03	29-01-2007	Apartat 3.6 <i>Procediment operatiu</i> . El cromatògraf Kontron (AN-FA-04), s'ha donat de baixa. S'elimina del procediment. S'incorpora un altre cromatògraf Waters (AN-FA-06) com analitzador de segona línia.

 <b>Vall d'Hebron</b> Hospital Laboratoris Clínics	<b>PROCEDIMENT ESPECÍFIC</b>	
	<b>GANCICLOVIR</b>	
<b>PE-FA-001</b>	Revisió <b>03</b>	Full <b>2 de 9</b>

IMP-005 Rev.: 01

**1. OBJECTE**

Descriure la tècnica per analitzar el Ganciclovir.

**2. CAMP D'APLICACIÓ**

Realització de la determinació de Ganciclovir mitjançant cromatografia líquida i detecció per UV/VIS. Aquesta tècnica s'aplica al monitoratge de las concentracions sanguínies de ganciclovir, fàrmac actiu front a les infeccions per citomegalovirus. Aquestes infeccions són la primera causa de morbiditat, tant en malalts amb SIDA, com en pacients transplantats, immunodeprimits per el tractament immunosupresor al que estan sotmesos. Els efectes indesitjables del ganciclovir (neutropènia i trombocitopènia s'han associat a les concentracions sèriques assolides. La determinació es realitza en el cromatograf Waters AN-FA-08 (veure PE-FA-020). En cas d'avaria s'utilitza el cromatògraf AN-FA-06..

**3. CONTINGUT****3.1 Principi de mesura**

La tècnica de HPLC per ganciclovir és en fase reversa (C18 ) i columna petita (4 cm). Hi ha un pas previ de precipitació de la mostra amb àcid tricloroacètic

**- Mostra**

3.2.2. Tipus  
sèrum

3.2.3. Volum mínim  
0.5 mL de sèrum

3.2.4. Conservació i estabilitat del sèrum:

- 4 h a temperatura ambient
- 24 h a 4 – 12° C (NEV-FA-01)
- 3 mesos a – 15°C/-30°C (CON-FA-02)


3.2.5. Criteris de rebuig  
Veure el PU-FA-001.

3.2.6. Interferències  
NA

**3.3. Reactius, controls, etc**

3.3.3. Llista de reactius, controls, etc

- Clorhídric fumant 37%.

	<b>PROCEDIMENT ESPECÍFIC</b>	
	<b>GANCICLOVIR</b>	
<b>PE-FA-001</b>	Revisió <b>03</b>	Full <b>3 de 9</b>

IMP-005 Rev.: 01

- Fosfat monopotàsic. Per anàlisi
- Àcid tricloroacètic Per anàlisi
- Columnes de fase reversa (C18) de 3 µm de tamany de partícula i 4 cm x 0.46 cm.
- Equip de filtració de fase mòbil, format per: recipient de vidre de 250 mL com a base per a un embut esnerilat, erlenmeyer de 1000 mL, pinça i reixeta per el filtre
- Filtre de fase mòbil de 0.22 µm ó en el seu defecte de 45 µm de tamany de poro
- Microtubs còncics d'1.5 ml de fons cònic
- Vials de fons cònic per injector automàtic format per:
  - Vial de 1.1 ml
  - Disc tipus septum
  - Tap de rosca
- Ganciclovir. Producte pur. Subministrat per Roche a través de sol.licitud escrita. Al iniciar un nou lot es registra al IMP-043. El registre de lots i el certificat de referència del material s'adjunta al darrera d'aquest Procediment Específic.

#### 3.3.4. Preparació i estabilitat

- Clorhídric 37% . Guardar de 4 a 12°C. Caducitat indefinida
- Àcid tricloroacètic. Guardar a temperatura ambient. Caducitat no definida
- Fosfat monopotàsic. Guardar a temperatura ambient. Caducitat no definida
- Ganciclovir. Producte pur . Estable a temperatura ambient. Temps: veure IMP-043.
- Aigua destil.lada grau cromatogràfic. Agafar-la diariament del Milli-Q Plus.
- Fase mòbil: Fosfat monopotàsic 0.02 M ph 4.0. Pesar 2.72 gr de fosfat monopotàsic i enrasar a 1 L amb aigua destil.lada, grau cromatogràfic. Ajustar a pH 4.0. Estable 12 mesos de 4 a 12°C (CF-SU-03)
- Àcid tricloroacètic al 50% P/V (TCA); pesar 50 gr de TCA i portar a 100 mL amb aigua destil.lada. Estable 12 mesos a temperatura ambient.
- Àcid clorhídric 0.1 N: Pipetejar 0.82 mL d'àcid clorhídric i enrasar a 100 mL amb aigua destil.lada. Estable 12 mesos a temperatura ambient.
- Solució metanol: aigüa (20:80). Barrejar 2 volumns de MeOH (grau HPLC) i 8 volumns d'aigüa (Milli-Q) . Estable 1 setmana a temperatura ambient.

### 3.4. Ajust analític


#### 3.4.3. Preparació de la solució mare

- Pesar 100 mg de ganciclovir (producte pur) i enrasar a 100 mL amb àcid clorhídric 0.1 N (Solució de 1000 µg/mL).

#### **Solucions de treball**

-Pool de serums: Agafar serums, del dia anterior, provinents de mostres del banc de sang, fins a tenir un volum aproximat de 50 mL. Han de ser mostres que no estiguin ni hemolitzades ni icteriques. Traspasar les mostres en un vas de precipitats, posar-hi un iman i barrejar en agitador magnètic un mínim de 10 minuts. Fer la barreja a temperatura ambient i de manera que l'iman no toqui a les parets del vas.

A 0.4 mL de la solució de 1000 µg/ml afegir-hi 4.6 mL del "pool" de sèrums: solució de 80 µg/mL. Preparar les dilucions de treball de la forma següent: :

 <b>Vall d'Hebron</b> Hospital Laboratoris Clínics	<b>PROCEDIMENT ESPECÍFIC</b>	
	<b>GANCICLOVIR</b>	
<b>PE-FA-001</b>	Revisió <b>03</b>	Full <b>4 de 9</b>

IMP-005 Rev.: 01

- 1 mL solució de 80 µg/mL + 4 mL pool de serum: 16 µg/mL
- 1 mL solució de 80 µg/mL + 7 mL pool de serum: 10 µg/mL
- 0.5 mL solució de 80 µg/mL + 7.5 mL pool de serum: 5 µg/mL
- 0.1 mL solució de 80 µg/mL + 7.9 mL pool serum: 1µg/mL

Per mesurar els volums de solució de ganciclovir utilitzar pipetes calibrades de 0.1 a 1 mL. Fer alíquotes de 200 µL de cadascuna de les solucions de treball en microtub de 1.5 mL i guardar en congelador a – 15°C /-30°C (CON-FA-02).

Condicions de magatzement i caducitat :

- Pool de sèrums: Màxim de 48 h. en nevera (4 a 12°C)
- Solucions de treball. Congelador a –15°C /-30°C (CON-FA-02). Estabilitat 1 any.

#### 3.4.4. Procediment d'ajust

Descongelar un tub de cada concentració d' ajustador i tractar-los com totes les mostres. Inyectar per duplicat al cromatògraf. (veure apartat 3.7.1 d'aquest document)

#### 3.4.5. Criteris d'acceptació

- $R^2$  de la corba de calibració: > 0.9

#### 3.4.6. Freqüència

- Es farà l'ajust complet cada vegada que es faci una determinació.

#### 3.4.7. Traçabilitat

- NA

### 3.5. Control de la qualitat

- Control intern

No hi ha materials de control intern de ganciclovir. L'impresió de la recta de regressió i els resultats es guarden a la llibreta de ganciclovir (LLI-FA-01)

#### 3.5.2. Control extern


N.A.

### 3.6. Procediment operatiu

#### **Fase mòbil: Composició i filtració**

- Fosfat monopotàsic 0.02 M ph 4.0.
- Utilitzant l'equip de filtració i els filtres de 47 mm i 0.22 ó 0.45 micres de tamany de poro, filtrar aplicant el buit. Filtrar abans d'utilitzar.

**Preparació de mostres** : En microtubs cònics pipetejar 200 µL d'ajustador o mostra i afegir-hi 20 µL de TCA. Agitar i centrifugar a 10.000 rpm durant 4 minuts. Recollir el sobrenadant i trasvasar-ho directament a vials de fons cònic per injector automàtic. Col·locar un disc amb la part de color blau fort a d'alt i enroscar el tap. Posar els vials

 <b>Vall d'Hebron</b> Hospital Laboratoris Clínics	<b>PROCEDIMENT ESPECÍFIC</b>	
	<b>GANCICLOVIR</b>	
<b>PE-FA-001</b>	Revisió <b>03</b>	Full <b>5 de 9</b>

IMP-005 Rev.: 01

dels ajustadors i les mostres en el porta-vials del injector automàtic, començant per la posició 1 en color blanc.

**Cromatografia.** Es realitza habitualment en el cromatògraf Waters AN-FA-08 (veure PE-FA-020). En cas d'avaría es pot utilitzar el cromatògraf Waters AN-FA-06. Les diferències en la posta en marxa de l'equip s'especifiquen al procediment PE-FA-018.


**Condicions cromatogràfiques:**

- Columna – Nucleosil 120C18 3 µm 4x0.46 cm.
- Fase mòbil- Fosfat monopotàsic 0.02 M pH 4.0 (100%)
- Fluxe- 1 mL/min
- Detector – 254 nm. Sensibilitat (range) 0.2
- Volum d'injecció – 40 µL
- Temps de cromatograma-5 min.

**WATERS (AN-FA-08)**

- Encender el cromatógrafo (parte lateral izquierda) y el detector (parte frontal).
- Colocar la columna y ajustarla a la pared del horno.
- Cuando el equipo haya hecho el chequeo interno correspondiente (aproximadamente 5 minutos) aparecerá la pantalla principal **MAIN/Idle**.
- Conectar el desgasificador. Para ello apretar la tecla **Menu/Status**. Bajar con las flechas hasta el campo **Degasser**, pulsar enter y seleccionar **ON**, apretar enter nuevamente y se activará el desgasificador.
- **Purgar las líneas con agua** de Milli Q. Para ello colocar las líneas A,B, C y D en agua. Situarse con la flecha en el campo composition e introducir 25% de cada bomba. Pulsar **Change Comp**. Pulsar la tecla **direct function**. Seleccionar **Wet Prime**. Apretar Enter. Aparece **Flow rate**: 7.5 ml/min. Cambiar el tiempo a **15 minutos**. Presionar OK o Enter. Al finalizar poner las líneas en los frascos correspondientes.
- Colocar en el frasco **A: fase móvil de ganciclovir**, en el **B y D : metanol**, en el **C: agua** y en la línea **Sealwash la solución metanol: agua (20:80)**
- **Purgar las líneas con los eluyentes**. Para ello situarse con la flecha en el campo composition e introducir 100% de la bomba A. Pulsar la tecla direct function. Seleccionar **Wet Prime**. Apretar Enter. Aparece **Flow rate**: 7.5 ml/min. Cambiar el tiempo a **5 minutos**. Presionar OK o Enter. Cuando finalice el purgado de la bomba A, realizar la misma operación con las bombas B y C.
- Cebado de bombas de retenes de émbolos. Ir a la pantalla **Main** (principal) con **Menu/Status**. Pulsar **Diag** y apretar **Prime SealWsh**. Apretar **Start** (comenzar). Cuando el líquido salga por el tubo de residuos, pulsar **Halt** (parar). Pulsar la tecla **Close** para cerrar la pantalla.
- Cebado de lavado de agujas. En la misma pantalla de diagnóstico, apretar Enter a **Prime NdlWsh**. Apretar el **Start**. Dura 30 sg. Si no sale líquido por el tubo de residuos



 <b>Vall d'Hebron</b> Hospital Laboratoris Clínic	<b>PROCEDIMENT ESPECÍFIC</b>	
	<b>GANCICLOVIR</b>	
<b>PE-FA-001</b>	Revisió <b>03</b>	Full <b>6</b> de <b>9</b>

IMP-005 Rev.: 01

(color amarillo) a los 30 sg, pulsar la tecla de pantalla **Start Again**. Una vez cebado, salir de esta aplicación con **Close**.


- Purga del inyector. Pulsar tecla **Menu/Status**. Ponerse en el campo **Composition** e introducir **100% de A**. Pulsar la tecla **Direct Function**. Seleccionar la opción **Purge Injector** y apretar Enter. Pulsar la tecla OK.
- Pasados al menos 15 min, desde el final de la purga del inyector situarse con las flechas encima de la opción flujo y poner 1ml/min. Pulsar Enter. Comienza a pasar fase móvil para el acondicionamiento de la columna. Dejar acondicionar al menos 30 min.

#### Programación del ordenador

- Encender el ordenador (disco duro y pantalla). Esto ha de hacerse con posterioridad al encendido completo del cromatógrafo y detector (hay un chequeo interno de los mismos que lleva unos 10 minutos).
- Pulsar EMPOWER LOGIN
- USER NAME: SYSTEM
- PASSWORD: MANAGER
- OK
- Pulsar **RUN SAMPLES**
- Seleccionar el proyecto GANCICLOVIR. OK
- Antes de programar se ha de seleccionar el **Instrument Method** correspondiendo a GANCICLOVIR INS y apretar el botón donde pone **Setup**. Se pone en marcha la comunicación entre el ordenador y el cromatógrafo. Dejar que pasen 10 minutos para que se alcancen las condiciones preestablecidas en el **Instrument Method**. Se ha de apretar en el botón que pone **Monitor** con el objeto de poder monitorizar la línea de base.

#### Programación de muestras

- Abrir la pestaña **Samples** (parte inferior izquierda de la pantalla). Aparece una pantalla con varias columnas. En la primera fila hacer clic con el botón izquierdo del ratón en la columna **Function** y elegir la opción **Clear Calibration**. En la columna **Method Set** seleccionar **GANCICLOVIR\_SET**. En la siguiente fila, ir a la columna **Function** se selecciona si es *standard* o *sample* y despues **Method Set** seleccionando **GANCICLOVIR Set**. Automaticamente aparece la posición en la columna vial de la muestra, ajustador etc... que estamos programando. En la columna **Sample Name** identificar la muestra que se pone (ajustador o muestra), en la columna **Inj Vol (µl)** el volumen de muestra (40 µl), en el **Method Set** es el mismo para todos los estándares y muestras (**GANCICLOVIR\_SET**), en la columna **Run time** (min) se pone el tiempo de cromatograma **5 min** (modificable a criterio facultativo). El resto de las columnas se dejan tal y como están por defecto. Los ajustadores y muestras se programan por simple.

 <b>Vall d'Hebron</b> Hospital Laboratoris Clínics	<b>PROCEDIMENT ESPECÍFIC</b>	
	<b>GANCICLOVIR</b>	
<b>PE-FA-001</b>	Revisió <b>03</b>	Full <b>7 de 9</b>

IMP-005 Rev.: 01

- En la última fila se ha de programar una muestra de lavado (el vial contendrá MeOH: H<sub>2</sub>O (50:50)) como si fuera una muestra siendo la única diferencia con respecto a muestras anteriores, que en la columna **Method Set** habrá que seleccionar **GANCIRENTAT\_SET** y en la columna **Run Time** habrá que poner **1 minuto**.
- Hacer clic en el icono **Amounts** para identificar la concentración de los estándares (icono sexto comenzando por la izquierda). Se identifican tantos estándares como previamente hemos seleccionado en la casilla **Function**. Seleccionar **Edit** en la parte superior, abrirlo y elegir la opción **Copy from Method Set**. Se abrirá una ventana y elegiremos **GANCICLOVIR\_SET**. Seleccionar **OPEN**. Aparecerán los componentes que están programados. Pondremos los valores asignados a los calibradores: Cal 1: 1 µg/mL; Cal 2: 5 µg/mL; Cal 3: 10 µg/mL y Cal 4: 16 µg/mL . Cuando hayamos finalizado apretar al OK.
- Seleccionar en la casilla superior derecha **Run and Report**.
- Abortar la monitorización de la línea de base (icono de pelota roja). Apretar al **RUN** en el icono de la pelota verde. Nos pedirá un nombre para el Sample Set. Ponerle **GANCICLOVIR** seguido de la fecha, día y año (por ejemplo, si el día que hacemos la cromatografía de las muestras es 25 de mayo del 2003 pondremos GANCICLOVIR250503, en mayúsculas y sin ningún espacio).
- Apretar al OK. RUN

**Apagado del cromatógrafo**

- Detector en OFF
- Modulo de separación en OFF
- Cerrar el programa EMPower
- TURN OFF COMPUTER
- Cuando la pantalla se apague pulsar el último botón de la derecha para desconectarla.

**3.7. Resultats****3.7.1 Càlcul corba de calibració**

Anar a PRINT DATA -E

Seleccionar el projecte GANCICLOVIR

Calibration Curves. Obrir

Seleccionar a DATA CALIBRATED la data corresponent. Obrir

Apareix: GANCICLOVIR BACKGROUND PROCESSING AND REPORTING


Pulsar OK.

S'activa l'impresora. Pulsar 3 vegades el botó vert de l'impresora per que surti el paper de la corba. Comprovar que  $R^2 > 0.90$ . En cas contrari consultar el facultatiu.

Guardar la corba a la llibreta LLI-FA-01

**Càlcul de les mostres**

El resultat de les mostres surten per l'impresora després d'acabat el processament cromatogràfic. S'anoten a la llibreta LLI-FA-01. Els de l'any en curs es troben a l'ordinador del cromatògraf. Anualment es passen a format electrònic, anotant l'any al que pertanyen.

 <b>Vall d'Hebron</b> Hospital Laboratoris Clínics	<b>PROCEDIMENT ESPECÍFIC</b>	
	<b>GANCICLOVIR</b>	
<b>PE-FA-001</b>	Revisió <b>03</b>	Full <b>8</b> de <b>9</b>

IMP-005 Rev.: 01

En cas que s'hagi de modificar la corba de calibració, el facultatiu recalcarà les mostres.

### 3.7.2. Unitats

Els resultats s'expressen en **µg/mL**

### 3.7.3. Intervals de referència

- Nivell pre dosi: inferior a 2 µg/mL
- Nivell post dosi: 8-12 µg/mL

### 3.7.4. Criteris particulars a tenir en compte

- NA

### 3.7.5. Validació de resultats

En funció dels resultats analítics i de l'informació aportada pels clínics i/o els pacients. Es té en compte la farmacocinètica del ganciclovir

## 3.8. Consideracions especials

### 3.8.1. Linealitat

30 µg/mL

### 3.8.2. Límit de detecció

0.5 µg/mL

### 3.8.3. Valors urgents.

- NA

### 3.8.4. Valors crítics:

- NA

### 3.8.5. Criteris de repetició

Duplicats dels resultats > al 10% (en el cas de AN-FA-04)


### 3.8.6. Modificació de la corba de calibració

#### 3.8.6.1. Canvi de concentració dels calibradors

- **Browse Project**. Seleccionar el mètode- OK
- Seleccionar el Sample Set.
- Premer **Alter Sample** (7<sup>a</sup> començant per l'esquerra). S'obra la pantalla del Sample Set
- Anar a **Amount** (6<sup>a</sup> icone). Apareixen els valors assignats als standars. Fer les modificacions necessaries. OK
- Premer FILE i SAVE.

#### 3.8.6.2. Canvi del temps de retenció

- **Review Data**
- Seleccionar el mètode
- Sample set. OK
- Seleccionar Sample Set name- Entrar
- File. Open. Anar a WINDOW

 <b>Vall d'Hebron</b> Hospital Laboratoris Clínics	<b>PROCEDIMENT ESPECÍFIC</b>	
	<b>GANCICLOVIR</b>	
<b>PE-FA-001</b>	Revisió <b>03</b>	Full <b>9</b> de <b>9</b>

IMP-005 Rev.: 01

- Premer **Open Method**. Pulsar **Ganci Proc** i **Open**.
- Si ha fet la cobra de calibració, esborrar-la: anar a **EDIT- Clear Calibration**
- Anar a **Processing Method** i obrir la pestanya de **Components**
- Modificar **Retention Time**. Posar el valor actual.
- Grabar (File-Save- Processing Method). Apareix un paragraph. Premer **CLEAR CURVES**. Tancar la ultima finestra

#### 3.8.6.3 Càlcul de la nova corba de calibració i resultats de les mostres

- Posicionar-se en el Vial 1. Enter. Premer **Integrate** (6<sup>a</sup> icone) i a continuació **Calibrate** (7<sup>a</sup> ). Apareix el pic identificat i la seva concentració (amount).
- Anar al vial 2. Fer el mateix procés amb tots els vials corresponents als estàndards
- Al acabar anar a Windows i Calibration. Apareix la calibració a la pantalla. Si es correcte, tancar la finestra i guardar-la (File-Save-Calibration)
- Per treure la nova corba, premer **PRINT- Calibration** i seleccionar la corresponent al dia i hora de la modificació.
- Tancar la pantalla de calibració i seleccionar el 1<sup>er</sup> vial de mostres. Premer **Integrate** (6<sup>a</sup> icone) i a continuació **Quantitate**(8<sup>a</sup> ). Apareix el resultat a la pantalla. Grabar (File-Save-Result). Fer el mateix procés amb tots els vials corresponents a les mostres.

#### 4. DOCUMENTS ASSOCIATS

- Procediment d'Unitat de Fàrmacs (PU-FA-001)
- Cromatògraf Waters (AN-FA-08). PE-FA-020
- Cromatògraf Waters (AN-FA-06) PE-FA-018
- Registre d'incidències (IMP-015) de la unitat de Fàrmacs
- Relació de lots per varis productes (IMP-043)
- Relació d'instruments (IMP-036) de la unitat de Fàrmacs
- Fitxa de vida de l'nstrument AN-FA-08 (IMP-037)
- Fitxa de vida de l'nstrument AN-FA-06 (IMP-037)
- Llibreta de ganciclovir (LLI-FA-01)
- Registre de temperatura (IMP-FA-005) de NEV-FA-01
- Registre de temperatura (IMP-FA-005) de CON-FA-02
- Registre de temperatura (IMP-GH-018) de CF-SU-03



## **9.6 COMUNICACIONS A CONGRESSOS**



**9.6.1 COMUNICACIÓ AL CONGRÉS DE L'*EUROPEAN ASSOCIATION OF  
HOSPITAL PHARMACISTS (EAHP)***





## Comparison of the Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI equations for estimating ganciclovir clearance

Palacio-Lacambra, Maria-Eugenia<sup>1</sup>; Comas-Reixach, Immaculada<sup>2</sup>; Blanco-Grau, Albert<sup>2</sup>;

Suñe-Negre, Josep-Maria<sup>3</sup>; Segarra-Medrano, Alfonso<sup>4</sup>; Montoro-Ronsano, José-Bruno<sup>1</sup>;

<sup>1</sup> Department of Pharmacy, <sup>2</sup> Department of Biochemistry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Pharmacy Faculty, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Department of Nephrology, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain

Accurately estimating kidney function is essential for the safe administration of renally cleared drugs like ganciclovir (GCV). Current practice recommends adjusting renally eliminated drugs according to the Cockcroft-Gault equation. There is no data on the utility of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations in GCV dosing.

### Objectives

To evaluate which renal function equation best predicts GCV clearance.

### Results

-112 patients were selected/ 100 patients were analyzed.

-Learning group: 74 patients; validation group: 26

Table 1. Characteristics of the 100 patients treated with IV GCV

	Mean ± SD	Median (min-max)
Age (years)	55.2 ± 14.6	57.0 (18.0-91.0)
Sex (N men/women)	67/33	
Weight (kg)	66.9 ± 16.0	66.0 (36.0-117.0)
BSA (m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	1.76 ± 0.24	1.78 (1.24-2.41)
Serum creatinine (m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	1.0 ± 0.6	0.9 (0.3-3.9)
Daily dose (mg/kg/day)	7.8 ± 4.0	8.1 (0.8 - 22.5)
C <sub>min</sub> (mcg/ml)	1.8 ± 1.4	1.4 (0.1-6.0)
CrCl Cockcroft-Gault (ml/min)	79.6 ± 36.5	71.2 (16.7-199.2)
GFR MDRD4-IDMS (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>‡</sup>	121.4 ± 96.7	87.5 (16.6-742.2)
GFR MDRD4-IDMS-BSA (ml/min) <sup>‡,§</sup>	120.0 ± 89.8	91.1 (16.2-659.2)
GFR CKD-EPI (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>‡</sup>	92.3 ± 36.4	96.4 (16.4-205.5)
GFR CKD-EPI-BSA (ml/min) <sup>‡,§</sup>	92.4 ± 35.5	93.7 (16.1-182.5)
C <sub>0</sub> (mcg/ml)	5.7 ± 2.0	5.3 (2.5 - 13.3)
Kel (h <sup>-1</sup> )	0.108 ± 0.073	0.108 (0.011 - 0.381)
Cl (ml·kg/ml)	2.0 ± 1.4	2.0 (0.2 - 7.1)
T <sub>1/2</sub> (h)	11.5 ± 10.9	6.4 (1.8 - 60.9)
AUC (mcg·h/ml)	92.8 ± 84.3	51.0 (10.9 - 407.3)
AUC 24h (mcg·h/ml)	137.2 ± 103.8	93.1 (21.9 - 457.3)

AUC: area under the plasma concentration-time curve; Cl: total plasma clearance; C<sub>min</sub>: minimum (or trough) plasma concentration; CrCl: creatinine clearance; C<sub>0</sub>: concentration at time 0; GFR: glomerular filtration rate; Kel: elimination rate constant; T<sub>1/2</sub>: terminal half-life

<sup>†</sup>BSA was calculated using Mosteller equation

<sup>‡</sup>Serum creatinine levels were determined when GCV blood levels were monitored

<sup>§</sup>The five equations showed significant correlation with each other, with a correlation coefficient of > 0.8 (P<0.001, in all cases).

-The coefficient of determination (R<sup>2</sup>) was 0.28 for Cockcroft-Gault, 0.30 for CKD-EPI-BSA, 0.31 for MDRD4-IDMS-BSA, 0.32 for MDRD4-IDMS and 0.36 for CKD-EPI.

-Analysis of the validation group confirmed these results. The R<sup>2</sup> was 0.20 for Cockcroft-Gault, 0.21 for MDRD4-IDMS-BSA, 0.27 for CKD-EPI-BSA, 0.29 for MDRD4-IDMS and 0.42 for CKD-EPI (Figure 1).

### Conclusions

The CKD-EPI equation correlates better with GCV clearance than the Cockcroft-Gault and MDRD4-IDMS equations. However, further studies are needed in order to recommend new GCV doses according to the CKD-EPI equation.

### Material and Methods

•The performance of the Cockcroft-Gault equation, isotope dilution mass spectrometry (IDMS)-traceable 4-variable MDRD study (MDRD4-IDMS) equation, and CKD-EPI equation in determining GCV clearance were assessed retrospectively in patients treated with GCV from 2004-2015.

•The MDRD4-IDMS and CKD-EPI equations adjusted to individual body surface area (MDRD4-IDMS-BSA and CKD-EPI-BSA, respectively) were also evaluated.

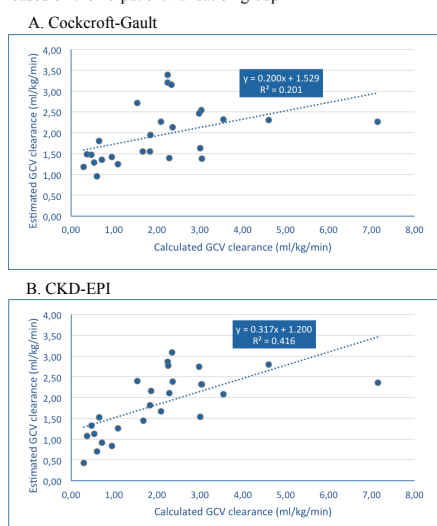
•Patients with IV GCV peak and trough concentrations in their medical records were included in the study.

•GCV clearance was calculated from serum concentrations using a two-compartment model.

•The five equations were compared based on their predictive ability, the coefficient of determination, through a linear regression analysis.

•The results were validated in a group of patients.

Figure 1. Calculated GCV clearance vs GCV clearance estimated from the Cockcroft-Gault (A) and CKD-EPI (B), based on the 26-patient validation group







## The European Association of Hospital Pharmacists

hereby certifies that

**M.E. Palacio-Lacambra, I. Comas-Reixach, A. Blanco-Grau, J.M. Suñé-Negre, A. Segarra-Medrano, J.B. Montoro-Ronsano (Spain)**

have presented the poster

COMPARISON OF THE COCKCROFT-GAULT, MDRD AND CKD-EPI EQUATIONS FOR ESTIMATING GANCICLOVIR CLEARANCE

at the EAHP 23rd Annual Congress in Gothenburg, Sweden  
21-23 March 2018

Joan Peppard  
EAHP President

Cees Neef  
Director of Education,  
Science and Research



**9.6.2 COMUNICACIÓ AL CONGRÉS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
FARMACIA HOSPITALARIA (SEFH)**



## Dosificación de ganciclovir en pacientes con insuficiencia renal según CKD-EPI

Palacio-Lacambra, María-Eugenia<sup>1</sup>; Suñe-Negre, Josep-Maria<sup>2</sup>; Montoro-Ronsano, José-Bruno<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>2</sup> Facultad de Farmacia, Universitat de Barcelona

La estimación de la función renal debe ser lo más precisa posible para ajustar correctamente la dosis de los fármacos, especialmente los que se eliminan vía renal como el ganciclovir (GCV). La ecuación CKD-EPI ha demostrado ser más precisa que Cockcroft-Gault y MDRD para evaluar la función renal, por ello es la fórmula de elección según las principales organizaciones internacionales. Sin embargo, a día de hoy no hay datos respecto al ajuste de dosis de fármacos por CKD-EPI.

### Objetivos

Establecer las recomendaciones de dosificación de GCV para CKD-EPI en pacientes con insuficiencia renal (IR).

### Resultados

Tabla 1. Características de los 100 pacientes tratados con GCV IV

	Media ± DE	Mediana (min-max)
Edad (años)	55.2 ± 14.6	57.0 (18.0-91.0)
Sexo (N hombre/mujer)	67/33	
Dosis diaria (mg/kg/día)	7.8 ± 4.0	8.1 (0.8 - 22.5)
Cmin (mcg/ml)	1.8 ± 1.4	1.4 (0.1-6.0)
Cmax (mcg/ml)	8.6 ± 3.6	8.3 (2.2-20.3)
Cockcroft-Gault (ml/min)	79.6 ± 36.5	71.2 (16.7-199.2)
CKD-EPI (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	92.3 ± 36.4	96.4 (16.4-205.5)
CI [ml/(kg·min)]	2.0 ± 1.4	2.0 (0.2 - 7.1)

Tabla 2. Dosificación de GCV IV según CKD-EPI

Estadaje IR (KDIGO)*	TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Dosis <sup>#</sup> (mg/kg)
Grado 1	≥90	5
Grado 2	60-89	3
Grado 3a	45-59	1.5
Grado 3b	30-44	1.5
Grado 4	15-29	0.75

TFG: tasa de filtración glomerular

\*No se incluyó ningún paciente de Grado 5

<sup>#</sup>La dosificación de GCV IV sería cada 24 horas en caso de profilaxis y cada 12 horas en caso de tratamiento de infección por citomegalovirus

### Conclusiones

La dosificación de GCV por CKD-EPI difiere de la dosificación por Cockcroft-Gault que recomienda la ficha técnica actual [aclaramiento de creatinina (ClCr, en ml/min) >70: 5 mg/kg, ClCr 50-69: 2.5 mg/kg, ClCr 25-49: 1.5 mg/kg y ClCr 10-24: 0.625 mg/kg] para todos los estadios. Teniendo en cuenta que CKD-EPI es la herramienta más precisa para estimar la función renal y universalmente utilizada en la práctica clínica, actualizar el ajuste de dosis de fármacos en IR mediante dicha fórmula es esencial para evitar errores de dosificación.

### Material y Métodos

•Estudio retrospectivo, observacional, transversal y unicéntrico que incluyó todos los pacientes adultos tratados con GCV intravenoso (IV) y con monitorización de niveles plasmáticos entre 2004 y 2015 en un hospital de tercer nivel.

•Los pacientes se agruparon según estadiaje renal, siguiendo la clasificación KDIGO del año 2012 y la fórmula CKD-EPI, y se estimó el aclaramiento (Cl) de GCV medio para dicho estadiaje según el modelo de Sawchuck-Zaske modificado.

•A partir de la dosis habitual de GCV (5 mg/kg) y el Cl de GCV medio en pacientes con función renal normal, se determinó la nueva dosis de GCV para cada uno de los estadios de IR, teniendo en cuenta la relación AUC=D/Cl.









**DÑA. M<sup>a</sup> MONTSERRAT PÉREZ ENCINAS, como Secretaria de la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA (SEFH),**

**CERTIFICA QUE:**

El trabajo con el título **DOSIFICACIÓN DE GANCICLOVIR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL SEGÚN CKD-EPI**, en el que figuran como autores, María Eugenia Palacio Lacambra; Josep Maria Suñé Negre y José Bruno Montoro Ronsano; ha sido seleccionado en formato e-poster para ser presentado en el transcurso del 63º Congreso Nacional de la SEFH que se celebrará en Palma de Mallorca del 8 al 10 de Noviembre de 2018.

Y para que así conste, a los efectos que se consideren oportunos, firmo el presente certificado en Madrid, a 18 de octubre de 2018.

  
  
**M<sup>a</sup> Montserrat Pérez Encinas**  
Secretaria SEFH



## **9.7 CARTA A L'EDITOR**



la eficacia el tratamiento, sino también en los hipotéticos efectos secundarios.

Wittstock et al.<sup>5</sup> describen la evolución de un bloqueo AV de primer grado a completo en un anciano que recibía 3 fármacos con efecto cronotrópico negativo además de lacosamida, aportando gran relevancia la importancia de la atención a las comorbilidades e interacciones farmacológicas.

Para finalizar recordamos que, a diferencia de la mayor parte de los casos descritos, el bloqueo AV en nuestra paciente aparece de forma súbita. No se trata un bloqueo en evolución, según se pudo confirmar en la monitorización y los ECG diarios, ni hay constancia de la aparición de las taquiarritmias asociadas al fármaco como fibrilación o flúter auricular. La resolución inmediata y la ausencia de nuevos trastornos del ritmo tras la retirada del fármaco reafirman la sospecha de aparición de este efecto adverso, descrito en la ficha técnica de lacosamida, aunque con escasas referencias en la literatura médica hasta el momento actual.

#### Bibliografía

- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
- Kaufman KR, Velez AE, Wong S, Mani R. Low-dose lacosamide-induced atrial fibrillation: Case analysis with literature review. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2013;1:22-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebcr.2012.10.006>
- Krause IU, Brodowski KO, Kellinghaus C. Atrioventricular block following lacosamide intoxication. *Epilepsy Behav.* 2011;20:725-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.02.006>
- Nizam A, Mylavarapu K, Thomas D, Briskin K, Wu B, Saluja D, et al. Lacosamide-induced second-degree atrioventricular block in a patient with partial epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:153-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03212.x>
- Wittstock M, Benecke R, Rösche J. Transient third-degree atrioventricular block following rapid lacosamide titration in a patient with nonconvulsive status epilepticus. *Epileptologia.* 2011;19:165-9.

Paula Recena Pérez\*, Oihana Leizaola Irigoyen y María Teresa Antuña Braña

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: paula-rp86@hotmail.com (P. Recena Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.004>  
0025-7753/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Uso de la fórmula de Cockcroft-Gault para el ajuste de dosis de los fármacos en insuficiencia renal: ¿hasta cuándo?



#### How long should we continue to use the Cockcroft-Gault formula for dose-adjustment of drugs in renal failure?

Sr. Editor:

Desde que se creara el programa para la estandarización de la creatinina<sup>1</sup> y se publicaran las nuevas fórmulas para la estimación de la función renal<sup>2,3</sup> han pasado más de 10 años. Como resultado hemos obtenido estimaciones de la tasa de filtración glomerular mucho más precisas, suponiendo un gran avance para el manejo y la evaluación de la enfermedad renal. Sin embargo, en cuanto al ajuste de dosis de fármacos no hemos avanzado nada. Las fichas técnicas de los medicamentos siguen referenciando a Cockcroft-Gault en vez de hacerlo para CKD-EPI, la fórmula de elección para la evaluación de la función renal por las principales organizaciones internacionales<sup>4</sup>. Utilizar Cockcroft-Gault podría no suponer un problema si no fuera porque dicha fórmula no está validada para valores de creatinina determinados por métodos estandarizados<sup>5</sup>. Y a día de hoy, la totalidad de los laboratorios analíticos están reportando valores de creatinina estandarizados. Dicha estandarización ha supuesto, en general, valores de creatinina más bajos que cuando se determinaba por métodos no estandarizados. Utilizar pues un valor de creatinina estandarizado en la fórmula de Cockcroft-Gault llevará a un aclaramiento de creatinina más alto, y si esto no lo tenemos en cuenta le podemos estar dando al paciente con insuficiencia renal una/s dosis de fármaco/s más alta/s. Mientras las fichas técnicas no se actualicen para las nuevas fórmulas debemos ser prudentes a la hora de ajustar las dosis de los medicamentos y seguir utilizando Cockcroft-Gault, pero con valores de creatinina no estandarizados. Para ello, se tendrá que tener en cuenta la relación existente entre ambas creatininas, valor que nos debe proporcionar nuestro laboratorio analítico. Solo así podremos calcular con mayor exactitud el aclaramiento de creatinina y dar a nuestros pacientes la dosis recomendada por ficha técnica. Utilizar una única fórmula

para evaluar la función renal y ajustar la dosis de los fármacos simplificaría el proceso en la práctica asistencial, por ello hacemos un llamamiento a las agencias reguladoras para que incentiven a los laboratorios fabricantes de medicamentos a realizar estudios en subpoblaciones de pacientes con insuficiencia renal para las nuevas fórmulas de estimación.

#### Bibliografía

- Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al., National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006;52:5-18.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2008;149:519.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2011;155:408.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2013; Supplements 3: 1-150.
- National Kidney Disease Education Program (NKDEP), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). CKD and drug dosing: information for providers (revised Apr 2015).

Maria-Eugenia Palacio-Lacambra\* y José-Bruno Montoro-Ronsano

Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mepalaci@vhebron.net  
(M.-E. Palacio-Lacambra).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.006>  
0025-7753/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



**9.8 ARTICLE**






## ORIGINAL ARTICLE

## Comparison of the Cockcroft–Gault, MDRD and CKD-EPI equations for estimating ganciclovir clearance

**Correspondence** Maria-Eugenia Palacio-Lacabra, Department of Pharmacy, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. Tel.: +34 9 3274 6017; Fax: +34 9 3274 6032; E-mail: mepalaci@vhebron.net

**Received** 22 January 2018; **Revised** 9 May 2018; **Accepted** 15 May 2018

Maria-Eugenia Palacio-Lacabra<sup>1,\*</sup> , Immaculada Comas-Reixach<sup>2</sup>, Albert Blanco-Grau<sup>2</sup>, Josep-Maria Suñé-Negre<sup>3</sup>, Alfonso Segarra-Medrano<sup>4</sup> and José-Bruno Montoro-Ronsano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>Department of Biochemistry, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>Pharmacy Faculty, University of Barcelona, Barcelona, Spain, and <sup>4</sup>Department of Nephrology, Arnau de Vilanova University Hospital, Lleida, Spain

\*The Principal investigator.

**Keywords** CKD-EPI equation, clearance, Cockcroft–Gault equation, ganciclovir, MDRD study equation, renal dosage adjustments

### AIMS

Accurately estimating kidney function is essential for the safe administration of renally cleared drugs such as ganciclovir. Current practice recommends adjusting renally eliminated drugs according to the Cockcroft–Gault equation. There are no data on the utility of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations in ganciclovir dosing. To evaluate which renal function equation best predicts ganciclovir clearance.

### METHODS

The performance of the Cockcroft–Gault equation, isotope dilution mass spectrometry (IDMS)-traceable 4-variable MDRD study (MDRD4-IDMS) equation and CKD-EPI equation in determining ganciclovir clearance were assessed retrospectively in patients treated with ganciclovir from 2004–2015. The MDRD4-IDMS and CKD-EPI equations adjusted to individual body surface area (MDRD4-IDMS-BSA and CKD-EPI-BSA, respectively) were also evaluated. Patients with intravenous ganciclovir peak and trough concentrations in their medical records were included in the study. Ganciclovir clearance was calculated from serum concentrations using a one-compartment model. The five equations were compared based on their predictive ability, the coefficient of determination, through a linear regression analysis. The results were validated in a group of patients.

### RESULTS

One hundred patients were included in the final analysis. Seventy-four patients were analysed in the learning group and 26 in the validation group. The coefficient of determination was 0.281 for Cockcroft–Gault, 0.301 for CKD-EPI-BSA, 0.308 for MDRD4-IDMS-BSA, 0.324 for MDRD4-IDMS and 0.360 for CKD-EPI. Subgroup analysis also showed that CKD-EPI is a better predictor of ganciclovir clearance. Analysis of the validation group confirmed these results.

### CONCLUSIONS

The CKD-EPI equation correlates better with ganciclovir clearance than the Cockcroft–Gault and MDRD4-IDMS equations, even the clinical difference between the equations is scarce.



### WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- The dose adjustment of ganciclovir in renal failure, like most drugs, is currently done according to creatinine clearance estimated by the Cockcroft–Gault equation.
- The estimation of renal function by the CKD-EPI and the MDRD equations is widely used in clinical practice.
- It is not known if the ganciclovir clearance correlates well with these equations and which of them is the best tool for the dose adjustment of ganciclovir.

### WHAT THIS STUDY ADDS

- It introduces the current problem regarding the adjustment of drug doses in renal failure.
- The CKD-EPI equation correlates better with the clearance of ganciclovir than Cockcroft–Gault.

## Introduction

Ganciclovir, an acyclic nucleoside analogue of guanine, has proved effective in the prevention and treatment of cytomegalovirus disease in immunocompromised patients [1]. More than 90% of ganciclovir is eliminated, unchanged, in the urine. The ganciclovir clearance correlates well with glomerular filtration as estimated with creatinine clearance (CrCl) [2]. As a consequence, the pharmacokinetic parameters are markedly altered in patients with renal impairment if compared with the values obtained in patients with normal renal function [3, 4]. The recommended intravenous ganciclovir dose is 5 mg kg<sup>-1</sup>, and this dosage should be adjusted to the renal status of each individual patient [5]. Accurately estimating kidney function is therefore essential for the optimal dosing of ganciclovir and as well as being highly recommended for drugs cleared by the kidney.

For decades, calculating the estimated CrCl using the Cockcroft–Gault equation has been the most commonly used method for estimating kidney function for drug-dosing purposes [6]. In the last few years, several new equations have been proposed. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations and, more recently, the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation, provide an estimated glomerular filtration rate (GFR) and are widely used for staging chronic kidney disease [7–9]. Serum creatinine concentration is the key variable used in all of the equations. Historically, serum creatinine assays were not standardized, which contributed to significant interlaboratory variability in reported values. In an effort to solve this and improve the subsequent reliability of GFR results worldwide, the Creatinine Standardization Program was created [10]. As a result, essentially all clinical laboratories across the globe now report standardized serum creatinine values. Importantly, the original MDRD equation [4-variable MDRD Study (MDRD-4)] was re-expressed to use with standardized serum creatinine values [isotope dilution mass spectrometry (IDMS)-traceable 4-variable MDRD Study (MDRD4-IDMS)] [11]. The Cockcroft–Gault equation cannot be re-expressed as the blood samples from the original study are no longer available. Consequently, when standardized serum creatinine values are used today with the Cockcroft–Gault equation, the estimated CrCl is systematically higher (typically 5–10%) than that observed before the implementation of standardized creatinine assays [12]. Due to the above, international regulatory agencies (the European Medicines Agency and Food and Drug Administration) and

organizations [the National Kidney Disease Education Program (NKDEP) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)] are now working on improving pharmacokinetic studies with investigational drugs in patients with impaired renal function [13–17]. New studies aimed at updating current knowledge of approved drug dosage, in cases such as ganciclovir, should be promoted.

Presently, little is known about the use of these new equations as a descriptor for the pharmacokinetic profile and dose adjustment of renally excreted drugs [18]. It has not yet been established which equation best estimates ganciclovir clearance. The objective of the present study was to compare the renal function equations to discover which best estimates this clearance.

## Methods

### Study population

A retrospective study was performed using hospitalized adult patients treated with intravenous ganciclovir and available records of plasma drug levels from an 11-year period (2004–2015). Patients who received valganciclovir orally (prodrug of ganciclovir) and those who required renal replacement therapy were excluded. For each patient, the available data were age, sex, weight, height, serum creatinine levels and ganciclovir dosing history, including drug amounts, dosing time and blood sampling times. The peak and trough plasma levels of ganciclovir were systematically collected from patients' medical records. The current study was approved by the Ethics Committee of Vall d'Hebron Hospital and was carried out in accordance with the ICH Guidelines for Good Clinical Practice.

### Therapeutic drug monitoring of ganciclovir

Monitoring plasma ganciclovir levels was only performed in some patients in our institution. The main clinical situations that led the doctor to monitor the drug were lack of efficacy, occurrence of serious adverse effects (for example neutropenia) or patients with impaired renal function. Samples of ganciclovir plasma levels were collected immediately before receiving the infusion to obtain the trough plasma level, and 1 hour after the administration to obtain the peak plasma level. Ganciclovir concentrations were measured by high-performance liquid chromatography with UV detection.



M.-E. Palacio-Lacambra et al.

### Renal function estimation

Renal function was estimated using the Cockcroft–Gault, MDRD4-IDMS and CKD-EPI equations for each patient. These three equations were selected because they are currently the most widely used for estimating renal function in clinical practice. The MDRD4-IDMS and CKD-EPI equations were also expressed in terms of individual body surface area (BSA), as recommended for drug dosing in small and large patients by the NKDEP [16]. The individual BSA was estimated by Mosteller formula [19]. These five equations are detailed in Table 1.

Following international recommendations, from June 2010 our institution has been working with creatinine values standardized to IDMS (IDMS-traceable creatinine), using Standard Reference Material 967. We recalculated the non-IDMS-traceable creatinine values in order to use these with the Cockcroft–Gault equation. The relationship

between IDMS-traceable creatinine and non-IDMS-traceable creatinine values was determined in our institution using a Passing–Bablok correlation [ $Y = 1.01$  (95% confidence interval:  $0.99-1.02$ )  $\times - 0.2$  (95% confidence interval:  $-0.21$  to  $-0.18$ )] [16, 20]. Following NKDEP advice, and using the same approach, IDMS-traceable creatinine values from 2004 to June 2010 were recalculated for use with the MDRD4-IDMS and CKD-EPI equations.

### Study population groups

The patient population was divided into two groups: a learning group of the first three-quarters of the patients and a validation group comprising the remaining quarter. The learning group was used to assess the pharmacokinetic parameters and their relationship with the five equations for estimating renal function. The validation group established the goodness of fit of ganciclovir clearance according to the renal function estimation.

### Pharmacokinetic analysis

The pharmacokinetic profile of ganciclovir is better explained by a two-compartment open model with constant intravenous input and first-order output as described previously [2, 4].

Nevertheless, as only one peak and trough concentration per patient was available, the estimation of the individual pharmacokinetic parameters such as total plasma clearance (Cl,  $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ), elimination rate constant ( $K_{el}$ ,  $\text{h}^{-1}$ ), area under the plasma concentration-time curve (AUC,  $\mu\text{g h ml}^{-1}$ ) and terminal half-life ( $T_{1/2}$ , h), was made by assuming a linear one-compartment model. A modification of the Sawchuk–Zaske method [21] allowed the integration of the individual plasma ganciclovir concentration-time data from each patient, and population data of volume of distribution (Vd) [4]. Table 2 shows the calculation of ganciclovir clearance.

**Table 1**

Renal function estimation equations

<b>Cockcroft–Gault [6]</b>
$\text{CrCl} (\text{ml min}^{-1}) = [(140 - \text{age (years)}) \times \text{actual body weight (kg)} \times (0.85 \text{ if female})] / [72 \times \text{SCr} (\text{mg dl}^{-1})]$
<b>Modification of Diet in Renal Disease (MDRD4 – IDMS) [8]</b>
$\text{GFR} (\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}) = 175 \times \text{SCr} (\text{mg dl}^{-1})^{-1.154} \times \text{age (years)}^{-0.203} \times 1.212 \text{ (if African-American)} \times 0.742 \text{ (if female)}$
<b>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [9]</b>
<b>Black</b>
<b>Female</b>
$\text{SCr} \leq 0.7 \text{ mg dl}^{-1} \rightarrow \text{GFR} (\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}) = 166 \times (\text{SCr} (\text{mg dl}^{-1})/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{age (years)}}$
$\text{SCr} > 0.7 \text{ mg dl}^{-1} \rightarrow \text{GFR} (\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}) = 166 \times (\text{SCr} (\text{mg dl}^{-1})/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age (years)}}$
<b>Male</b>
$\text{SCr} \leq 0.9 \text{ mg dl}^{-1} \rightarrow \text{GFR} (\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}) = 163 \times (\text{SCr} (\text{mg dl}^{-1})/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{age (years)}}$
$\text{SCr} > 0.9 \text{ mg dl}^{-1} \rightarrow \text{GFR} (\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}) = 163 \times (\text{SCr} (\text{mg dl}^{-1})/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age (years)}}$
<b>White or other</b>
<b>Female</b>
$\text{SCr} \leq 0.7 \text{ mg dl}^{-1} \rightarrow \text{GFR} (\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}) = 144 \times (\text{SCr} (\text{mg dl}^{-1})/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{age (years)}}$
$\text{SCr} > 0.7 \text{ mg dl}^{-1} \rightarrow \text{GFR} (\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}) = 144 \times (\text{SCr} (\text{mg dl}^{-1})/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age (years)}}$
<b>Male</b>
$\text{SCr} \leq 0.9 \text{ mg dl}^{-1} \rightarrow \text{GFR} (\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}) = 141 \times (\text{SCr} (\text{mg dl}^{-1})/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{age (years)}}$
$\text{SCr} > 0.9 \text{ mg dl}^{-1} \rightarrow \text{GFR} (\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}) = 141 \times (\text{SCr} (\text{mg dl}^{-1})/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age (years)}}$
<b>MDRD4-IDMS and CKD-EPI adjusted to individual BSA (MDRD4-IDMS-BSA and CKD-EPI-BSA, respectively)</b>
$\text{GFR} (\text{ml min}^{-1}) = \text{GFR} (\text{MDRD4-IDMS or CKD-EPI}) \times (\text{BSA } 1.73 \text{ m}^{-2})$

BSA, body surface area estimated by Mosteller equation [19]; CrCl, creatinine clearance; GFR, glomerular filtration rate; SCr: serum creatinine

**Table 2**

Calculation of ganciclovir clearance using a one-compartment model

<b>1 Calculate the elimination constant rate (<math>K_{el}</math>, <math>\text{h}^{-1}</math>)</b>
$K_{el} = \ln (C_{\text{max}} - C_{\text{min}}) / (t_{\text{min}} - t_{\text{max}})$
<b>2 Calculate the ganciclovir clearance (Cl, <math>\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}</math>)</b>
$\text{Cl} = K_{el} \times V_d$

Cl, total plasma clearance;  $C_{\text{max}}$ , maximum (or peak) plasma concentration;  $C_{\text{min}}$ , minimum (or trough) plasma concentration;  $K_{el}$ , elimination constant rate;  $t_{\text{max}}$ , time to maximum (or peak) plasma concentration;  $t_{\text{min}}$ , time to minimum (or trough) plasma concentration;  $V_d$ , volume of distribution.

<sup>a</sup>Sommadossi *et al.* [4] studied the ganciclovir pharmacokinetic in 20 patients, 13 with normal renal function and 7 with renal impairment. They did not find differences between patients with normal renal function and patients with renal impairment ( $1.17 \text{ l kg}^{-1}$  vs.  $1.04 \text{ l kg}^{-1}$ , respectively). Therefore, the average value of  $1.12 \text{ l kg}^{-1}$  for this sample of patients was used as the volume of distribution in our study.



### Statistical analysis

In the learning group, a univariate linear regression model was used to compare the ganciclovir clearance assessed through ganciclovir serum concentrations using estimated GFR with the Cockcroft–Gault, MDRD4-IDMS, MDRD4-IDMS-BSA, CKD-EPI, or CKD-EPI-BSA equations. The coefficient of determination ( $R^2$ ) was calculated to evaluate the predictive ability of each equation. Subgroup analysis was undertaken based on renal function (CKD-EPI  $< 90 \text{ ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$ ).

A univariate linear regression model was also used to compare the calculated ganciclovir clearance with the estimated ganciclovir clearance in the validation group. The calculated ganciclovir clearance was determined by the equation  $\text{Cl} = \text{Kel} \cdot \text{Vd}$ . The estimated ganciclovir clearance was determined from the regression lines of the learning group for each renal function equations. The Bland-Altman analysis was used to describe agreement between the two quantitative measurements. Precision was calculated as root mean squared error (RMSE). Other statistical analysis performed included the paired samples *t*-test. A *P* value lower than 0.05 was required to achieve statistical significance.

The statistical analysis was conducted using the statistical package SPSS V.15.0 (SPSS Inc, USA).

### Results

In total, 112 patients were selected. Of these, 100 met the inclusion criteria and were analysed. Three quarters of the

patients (74) were treated between 2004 and 2012 and were analysed as the learning group. The other patients (26) were treated between 2013 and 2015 and were included in the validation group.

The characteristics of the entire study population are shown in Table 3. The mean dose of ganciclovir was  $4.4 \text{ mg kg}^{-1}$  (286 mg). Seventy-one patients were administered ganciclovir twice a day; 27 patients received ganciclovir once a day; two patients were given it every 48 h. The estimated pharmacokinetic parameters values of ganciclovir are listed in Table 4. The patient characteristics were comparable in the learning and validation groups.

In the learning group, regression analysis revealed that the coefficient of determination for the estimation equations and actual ganciclovir clearance was 0.28 for the Cockcroft–Gault equation, 0.32 for the MDRD4-IDMS equation, 0.31 for the MDRD4-IDMS-BSA equation, 0.36 for the CKD-EPI equation, and 0.30 for the CKD-EPI-BSA equation (Table 5).

Regression analysis performed on a subgroup of 30 patients with impaired renal function (CKD-EPI  $< 90 \text{ ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$ ) showed no significant relationship between the Cockcroft–Gault, MDRD4-IDMS-BSA and CKD-EPI-BSA equations and ganciclovir clearance ( $P > 0.05$ ). The coefficients of determination for the MDRD4-IDMS and CKD-EPI equations were 0.28 and 0.31, respectively.

In the validation group, the coefficient of determination was 0.20 for the Cockcroft–Gault equation, 0.29 for the MDRD4-IDMS equation, 0.21 for the MDRD4-IDMS-BSA, 0.42 for the CKD-EPI equation, and 0.27 for the CKD-EPI-BSA equation.

**Table 3**

Characteristics of the 100 patients treated with intravenous ganciclovir

	Mean $\pm$ SD	Median (min–max)
Age (years)	55.2 $\pm$ 14.6	57.0 (18.0–91.0)
Sex (n), men/women	67/33	
Weight (kg)	66.9 $\pm$ 16.0	66.0 (36.0–117.0)
Height (cm)	168.0 $\pm$ 9.2	170.0 (149.0–195.0)
Body surface area ( $\text{m}^2$ ) <sup>a</sup>	1.76 $\pm$ 0.24	1.78 (1.24–2.41)
Serum creatinine ( $\text{mg dl}^{-1}$ ) <sup>b</sup>	1.0 $\pm$ 0.6	0.9 (0.3–3.9)
Single dose ( $\text{mg kg}^{-1}$ )	4.4 $\pm$ 1.7	4.6 (1.1–11.3)
Daily dose ( $\text{mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ )	7.8 $\pm$ 4.0	8.1 (0.8–22.5)
$C_{\text{min}}$ ( $\mu\text{g ml}^{-1}$ )	1.8 $\pm$ 1.4	1.4 (0.1–6.0)
CrCl Cockcroft–Gault ( $\text{ml min}^{-1}$ ) <sup>c</sup>	79.6 $\pm$ 36.5	71.2 (16.7–199.2)
GFR MDRD4-IDMS ( $\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$ ) <sup>c</sup>	121.4 $\pm$ 96.7	87.5 (16.6–742.2)
GFR MDRD4-IDMS-BSA ( $\text{ml min}^{-1}$ ) <sup>b,c</sup>	120.0 $\pm$ 89.8	91.1 (16.2–659.2)
GFR CKD-EPI ( $\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$ ) <sup>c</sup>	92.3 $\pm$ 36.4	96.4 (16.4–205.5)
GFR CKD-EPI-BSA ( $\text{ml min}^{-1}$ ) <sup>b,c</sup>	92.4 $\pm$ 35.5	93.7 (16.1–182.5)

$C_{\text{min}}$ , minimum (or trough) plasma concentration; CrCl, creatinine clearance; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR, glomerular filtration rate; MDRD4-IDMS, Modification of Diet in Renal Disease; SD, standard deviation

<sup>a</sup>Body surface area (BSA) was calculated using Mosteller equation [19]

<sup>b</sup>Serum creatinine levels were determined when ganciclovir blood levels were monitored

<sup>c</sup>The five equations showed significant correlation with each other, with a correlation coefficient of  $>0.8$  ( $P < 0.001$ , in all cases).



M.-E. Palacio-Lacambra et al.

**Table 4**

Estimated pharmacokinetic parameter values of ganciclovir in the general population

	Mean $\pm$ SD	Median (min-max)
$C_0$ ( $\mu\text{g ml}^{-1}$ )	5.7 $\pm$ 2.0	5.3 (2.5–13.3)
Kel ( $\text{h}^{-1}$ )	0.108 $\pm$ 0.073	0.108 (0.011–0.381)
Cl ( $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ )	2.0 $\pm$ 1.4	2.0 (0.2–7.1)
$T_{1/2}$ (h)	11.5 $\pm$ 10.9	6.4 (1.8–60.9)
AUC ( $\mu\text{g h ml}^{-1}$ )	92.8 $\pm$ 84.3	51.0 (10.9–407.3)
AUC 24 h ( $\mu\text{g h ml}^{-1}$ )	137.2 $\pm$ 103.8	93.1 (21.9–457.3)

AUC, area under the plasma concentration-time curve; Kel, elimination rate constant; Cl, total plasma clearance;  $C_0$ , concentration at time 0;  $T_{1/2}$ , terminal half-life

The regression analysis between the calculated ganciclovir clearance and the estimated ganciclovir clearance showed a significant association with all renal function equations evaluated in the validation group ( $P < 0.05$ ) (Table 6). The t-test evidenced no differences between them. The Bland-Altman graph plots using the five equations are depicted in Figure 1. The Y axis shows the difference between the estimated ganciclovir clearance minus the measured ganciclovir clearance, and the X axis represents the average of these measures. The mean bias is around  $0 \text{ ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  and the 95% CI of limits of agreements are  $\pm 2.3 \text{ ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  for all equations.

## Discussion

Ganciclovir is a highly polar drug that is almost entirely excreted unchanged via glomerular filtration [2]. Equations that provide estimates of GFR can therefore be used to predict ganciclovir clearance and guide its dosing [2]. This is the first study to determine the equation that best predicts ganciclovir clearance.

The Cockcroft-Gault and MDRD Study equations have been extensively studied and compared in different patient populations within the context of drug dosing, and recommendations vary with respect to which is best in patients with impaired kidney function [22]. Numerous published studies focus on the discordance between drug doses derived from the Cockcroft-Gault and MDRD Study equations, commonly reporting rates of between 10% and 40%, and speculate on the potential dangers of such differences (i.e. adverse patient outcomes) [12]. There are many important factors to be considered when assessing studies that compare the performance of the Cockcroft-Gault and MDRD Study equations for drug dosing. These factors include the weight used in the Cockcroft-Gault equation, the adjustment for BSA in the MDRD Study equation, the use of a standardized serum creatinine concentration, and the method used in the original pharmacokinetic studies from which the dosage recommendations for the drug under study were derived [12].

2124 Br J Clin Pharmacol (2018) 84 2120–2128

**Table 5**

Regression analysis and predictive ability of five renal function estimation equations for the elimination kinetics of ganciclovir in the learning group

Model <sup>a,b</sup>	Regression coefficient: $y = a + b \cdot x$					Determination Coefficient ( $R^2$ )	Root Mean Squared Error (RMSE) (95% CI)
	a (95% CI)	b (95% CI)	Correlation Coefficient (R)	Determination Coefficient ( $R^2$ )	Root Mean Squared Error (RMSE) (95% CI)		
CrCl Cockcroft-Gault ( $\text{ml min}^{-1}$ )	0.394 (-0.266 – 1.055)	0.020 (0.012 – 0.028)	0.530	0.281	1.113 (0.854 – 1.372)		
GFR MDRD4-IDMS ( $\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$ )	0.779 (0.294 – 1.264)	0.011 (0.007 – 0.014)	0.569	0.324	1.079 (0.788 – 1.370)		
GFR MDRD4-IDMS-BSA ( $\text{ml min}^{-1}$ )	0.791 (0.294 – 1.288)	0.010 (0.007 – 0.014)	0.555	0.308	1.092 (0.815 – 1.369)		
GFR CKD-EPI ( $\text{ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^{-2}$ )	-0.133 (-0.852 – 0.586)	0.023 (0.016 – 0.031)	0.600	0.360	1.050 (0.808 – 1.292)		
GFR CKD-EPI-BSA ( $\text{ml min}^{-1}$ )	0.041 (-0.712 – 0.795)	0.021 (0.013 – 0.029)	0.548	0.301	1.097 (0.845 – 1.349)		

BSA, body surface area; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CI, confidence interval; MDRD4-IDMS, Modification of Diet in Renal Disease

<sup>a</sup>Ganciclovir clearance ( $\text{ml min}^{-1} \text{kg}^{-1}$ ), dependent variable

<sup>b</sup>In all cases,  $P < 0.001$

**Table 6**  
Regression analysis and predictive ability between the calculated ganciclovir clearance and the estimated ganciclovir clearance in the validation group

Model <sup>a,b</sup>	Regression coefficients $y = a + b \cdot x$		Correlation Coefficient (R)	Determination Coefficient (R <sup>2</sup> )	Root Mean Squared Error (RMSE) (95% CI)
	a (95% CI)	b (95% CI)			
<b>CrCl Cockcroft-Gault (ml min<sup>-1</sup>)</b>	0.111 (-1.621 - 1.842)	1.004 (0.160 - 1.848)	0.448	0.201	1.388 (0.865 - 1.911)
<b>GFR MDRD4-IDMS (ml min<sup>-1</sup> 1.73 m<sup>-2</sup>)</b>	-0.071 (-1.580 - 1.438)	1.088 (0.366 - 1.810)	0.536	0.287	1.311 (0.817 - 1.805)
<b>GFR MDRD4-IDMS-BSA (ml min<sup>-1</sup>)</b>	0.131 (-1.523 - 1.784)	1.026 (0.198 - 1.855)	0.463	0.214	1.377 (0.859 - 1.895)
<b>GFR CKD-EPI (ml min<sup>-1</sup> 1.73 m<sup>-2</sup>)</b>	-0.368 (-1.670 - 0.935)	1.312 (0.658 - 1.967)	0.645	0.416	1.186 (0.730 - 1.642)
<b>GFR CKD-EPI-BSA (ml min<sup>-1</sup>)</b>	0.032 (-1.475 - 1.539)	1.068 (0.326 - 1.810)	0.519	0.269	1.327 (0.827 - 1.827)

BSA, body surface area; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CI, confidence interval; MDRD4-IDMS, Modification of Diet in Renal Disease

<sup>a</sup>Calculated ganciclovir clearance (ml min<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup>), dependent variable

<sup>b</sup>In all cases,  $P < 0.05$

Park *et al.* [23] compared the Cockcroft–Gault and MDRD Study equations in 973 subjects and found that the CKD classification was similar (64.2%) with the two equations. Moreover, for 26 drugs that required renal dose adjustment, dose recommendations using MDRD were typically higher for subjects aged >80 years, weighing <55 kg, and with serum creatinine >0.7 and ≤1.5 mg dl<sup>-1</sup>, compared with those from Cockcroft–Gault. Stevens *et al.* [24] compared Cockcroft–Gault and MDRD-derived dosage recommendations for 15 renally eliminated drugs in a pooled analysis of 5504 participants. The authors reported that the Cockcroft–Gault equation was likely to assign patients to higher kidney function categories, resulting in higher dosage recommendations with this equation compared with MDRD.

Drug-dose recommendations related to impaired GFR have historically been based on the Cockcroft–Gault equation [22]. However, it is also known that relatively few clinicians actually employ the Cockcroft–Gault equation for adjusting drug dose. Estimates of GFR have become more accessible to clinicians through the increasing availability of the automated reporting of these estimates, using the MDRD, and latterly the CKD-EPI, equations [25]. The CKD-EPI and MDRD4-IDMS equations were developed using IDMS-traceable creatinine assays. The original Cockcroft–Gault equation was developed prior to this standardization, and there is no widely accepted modification of the equation in this setting. It is therefore important to address the performance of these equations in comparison to the Cockcroft–Gault equation for drug dosing in an IDMS-traceable creatinine era.

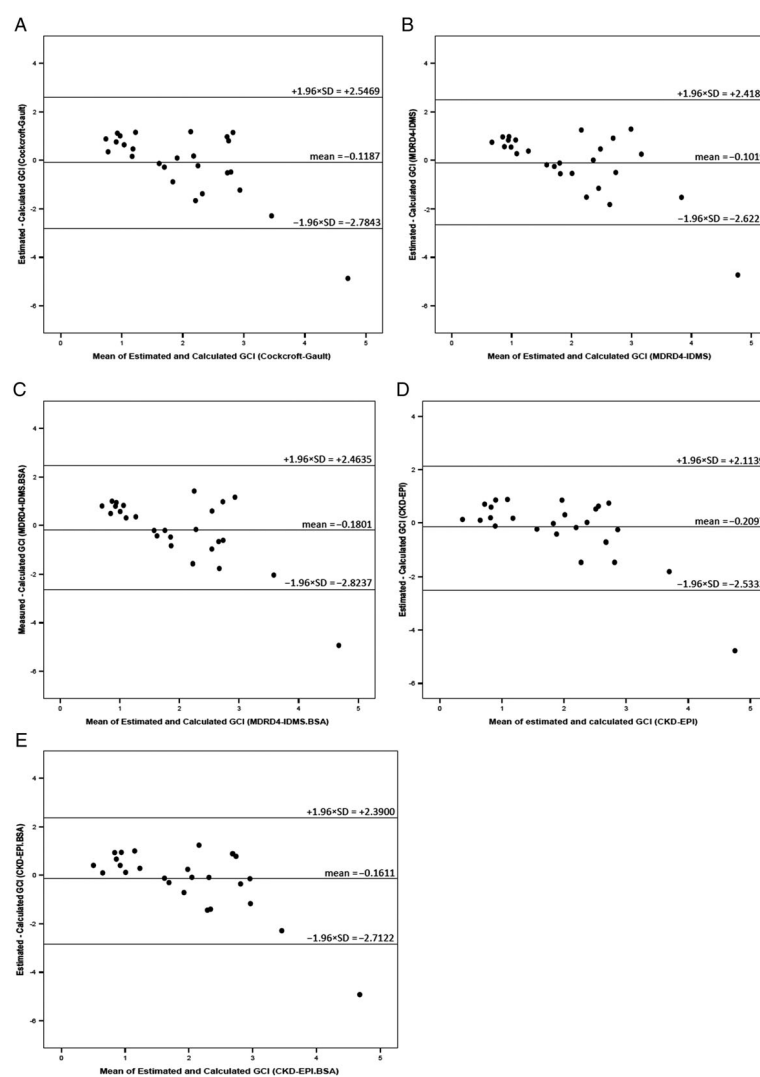
Our findings contribute in three ways. Firstly, our study is the first to demonstrate the utility of the CKD-EPI equation for ganciclovir dosing in the setting of an IDMS-traceable creatinine assay; the CKD-EPI equation best estimates ganciclovir clearance. Furthermore, our learning group findings were fully reproduced in the validation group, with the CKD-EPI equation being undoubtedly the best predictor of ganciclovir clearance. Secondly, since the mean BSA of our study (1.76 m<sup>2</sup>) is close to the normal value (1.73 m<sup>2</sup>), neither the CKD-EPI-BSA nor the MDRD4-IDMS-BSA equations improve the estimation of ganciclovir clearance (30 and 31%, respectively). Finally, we have shown that the Cockcroft–Gault, MDRD4-IDMS-BSA, and CKD-EPI-BSA equations perform substantially worse below a GFR of 90 ml min<sup>-1</sup> with respect to ganciclovir clearance, suggesting that these equations predict the clearance less well in patients with renal dysfunction.

As the CKD-EPI equation is emerging as the preferred equation in clinical laboratories for estimating GFR, it is important to examine its performance in the drug-dosing setting, as ideally a single equation should be used for any scenario where a GFR estimate is required.

Data on the significance of the CKD-EPI equation in drug dosing are limited. Delanaye *et al.* [26] used a mathematical simulation to determine how patient characteristics (sex, age, weight, height and serum creatinine) influence discrepancies between the Cockcroft–Gault equation and the de-indexed CKD-EPI equations (in ml min<sup>-1</sup>), which are recommended for drug dosage adjustment. Among the variables analysed, age and weight were the most important and these systematically impacted the results of the equations. With increased age, the Cockcroft–Gault result became



M.-E. Palacio-Lacambra et al.



**Figure 1**

Plots of differences between the estimated ganciclovir clearance and calculated ganciclovir clearance versus the mean of the two measurements for the Cockcroft-Gault (A), MDRD4-IDMS (B), MDRD4-IDMS-BSA (C), CKD-EPI (D), and CKD-EPI-BSA (E), based on the 26-patient validation group. Legend: the centerline represents the difference mean and the end lines show the limits of agreements ( $\pm 1.96 \cdot SD$ ). GCI, ganciclovir clearance ( $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ); SD, standard deviation

2126 Br J Clin Pharmacol (2018) 84 2120–2128





progressively lower than the result for CKD-EPI; when weight increased, the opposite occurred.

Cartet-Farnier *et al.* [27] compared the estimates of renal function provided by the Cockcroft–Gault, MDRD Study and CKD-EPI equations in 249 elderly patients (mean age: 83.6 years), and concluded that the use of the MDRD and CKD-EPI equations compared with the Cockcroft–Gault equation was associated with dosage discrepancy in 20–25% of patients and 15% of drug orders, resulting in potential overdosing in 95% of cases.

As mentioned in the KDIGO guidelines [17], most of these studies compared the equations with each other in hypothetical simulations and not with actual drug clearance. In our study, we compared the performance of the Cockcroft–Gault, MDRD4-IDMS and CKD-EPI equations against actual ganciclovir clearance. We are aware that there are earlier papers on this issue: Ryzner [28] found that aminoglycoside clearance correlated better with the Cockcroft–Gault equation using ideal body weight than with the MDRD4-IDMS equation in 55 patients; Pai *et al.* [29] demonstrated the utility of the CKD-EPI equation for predicting aminoglycoside clearance in a large cohort of 2073 cases. Charhon *et al.* [30] analysed 412 gentamicin concentrations from 92 geriatric patients and found that the predictive performance of the Cockcroft–Gault-based model was comparable to, or better than, that of the MDRD-based model at each stage of the analysis. Conil *et al.* [31] found that CKD-EPI was the best predictor of vancomycin clearance in 78 adult intensive care unit patients.

This study has several limitations that should be considered. Firstly, we only assessed three renal function estimation equations, while many others have been reported in the literature. We focused on the Cockcroft–Gault, MDRD4-IDMS and CKD-EPI equations because these are the three most widely used equations in clinical practice. In addition, they are recommended by international regulatory agencies and organizations, as specified above.

Estimating renal function with the MDRD4-IDMS-BSA and CKD-EPI-BSA equations requires individual height and weight measurements. A limitation of the retrospective design of this study is that the heights of 16 patients did not figure in their medical records. To calculate the BSA of these patients, average Spanish heights were used (men: 173.1 cm; women: 162.3 cm). This is a potential source of imprecision when estimating renal function with the MDRD4-IDMS-BSA and CKD-EPI-BSA equations. However, this consideration had no effect on the mean height in the study ( $n = 84$ , mean height 168.0 cm).

Finally, collecting data retrospectively implied having no direct control over when the ganciclovir peak and trough concentrations were obtained in relation to when the dose was given.

In conclusion, the results of our study showed that, compared with the Cockcroft–Gault and MDRD4-IDMS equations, the CKD-EPI equation correlated better with ganciclovir clearance. Nevertheless, differences between equations are scarce, with a little clinical influence. Therefore, these data are useful to support use of the CKD-EPI although further studies are needed to evaluate new dose recommendations for ganciclovir according to this equation.

## Competing Interests

There are no competing interests to declare.

## References

- 1 Crumpacker CS. Ganciclovir. *N Engl J Med* 1996; 335: 721–9.
- 2 Fletcher C, Sawchuk R, Chinnock B, de Miranda P, Balfour HH Jr. Human pharmacokinetics of the antiviral drug DHPG. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 281–6.
- 3 Lake KD, Fletcher CV, Love KR, Brown DC, Joyce LD, Pritzker MR. Ganciclovir pharmacokinetics during renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1899–900.
- 4 Sommadossi JP, Bevan R, Ling T, Lee F, Mastre B, Chaplin MD, *et al.* Clinical pharmacokinetics of ganciclovir in patients with normal and impaired renal function. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (Suppl 3): S507–14.
- 5 Agencia Española del Medicamento. Cymevene® (Ganciclovir sodium for injection) label information. Spain: Roche Farma S.A.; 2016 Apr. Available at [http://agemed.es/cima/pdfs/es/ft/58266/FT\\_58266.pdf](http://agemed.es/cima/pdfs/es/ft/58266/FT_58266.pdf) (last accessed 18 January 2018).
- 6 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
- 7 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: 461–70.
- 8 Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247–54. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2008; 149: 519.
- 9 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011; 155: 408.
- 10 Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, *et al.* Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52: 5–18.
- 11 Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, *et al.* Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53: 766–72.
- 12 Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft–Gault equation and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the nephrology practice and research network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 1130–44.
- 13 EMA. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of the medicinal products in patients with decreased renal function. London: CHMP, 2015.
- 14 FDA. Draft guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data



M.-E. Palacio-Lacambra et al.

- analysis, and impact on dosing and labeling. Silver Spring: FDACDER, 2010.
- 15 FDA. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Rockville: FDACDER/CBER, 1998.
  - 16 National Kidney Disease Education Program (NKDEP), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). CKD and drug dosing: information for providers (revised Apr 2015).
  - 17 Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, *et al.* Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 1122–37.
  - 18 Dowling TC, Matzke GR, Murphy JE, Burckart GJ. Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 776–86.
  - 19 Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098.
  - 20 Blanco A, Fernandez P, Agulló M, Somolinos M, Wagensteen O, Pelegri MD. Comparación de la Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe) a partir de la concentración sérica de creatinina obtenida por los métodos de Jaffé y Jaffé compensado. II Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. A Coruña, 2008 [in Spanish].
  - 21 Sawchuk RJ, Zasko DE, Cipolle RJ, Wargin WA, Strate RG. Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 362–9.
  - 22 Tortorici MA, Nolin TD. Kidney function assessment and its role in drug development, review and utilization. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 523–32.
  - 23 Park EJ, Wu K, Mi Z, Dong T, Lawrence JP, Ko CW, *et al.* A systematic comparison of Cockcroft–Gault and modification of diet in renal disease equations for classification of kidney dysfunction and dosage adjustment. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 1174–87.
  - 24 Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, *et al.* Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 33–42.
  - 25 Johnson DW, Jones GR, Mathew TH, Ludlow MJ, Doogue MP, Jose MD, *et al.* Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: new developments and revised recommendations. *Med J Aust* 2012; 197: 224–5.
  - 26 Delanaye P, Guerber F, Scheen A, Ellam T, Bouquegneau A, Guergour D, *et al.* Discrepancies between the Cockcroft–Gault and chronic kidney disease epidemiology (CKD-EPI) equations: implications for refining drug dosage adjustment strategies. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 193–205.
  - 27 Cartet-Farnier E, Goutelle-Audibert L, Maire P, De la Gastine B, Goutelle S. Implications of using the MDRD or CKD-EPI equation instead of the Cockcroft–Gault equation for estimating renal function and drug dosage adjustment in elderly patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2017; 31: 110–9.
  - 28 Ryzner KL. Evaluation of aminoglycoside clearance using the modification of diet in renal disease equation versus the Cockcroft–Gault equation as a marker of glomerular filtration rate. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1030–7.
  - 29 Pai MP, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4006–11.
  - 30 Charhon N, Neely MN, Bourguignon L, Maire P, Jelliffe RW, Goutelle S. Comparison of four renal function estimation equations for pharmacokinetic modeling of gentamicin in geriatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1862–9.
  - 31 Conil JM, Georges B, Breden A, Ruiz S, Cougot P, Fourcade O, *et al.* Estimation of glomerular filtration rate to adjust vancomycin dosage in critically ill patients: superiority of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation? *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 178–84.



## **9.9 SESSIÓ CLÍNICA**



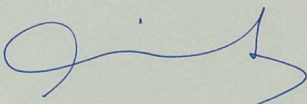


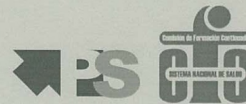
**Carles Civit Llorc**

Director de Recursos Humans

## Certifico

Que **EUGENIA PALACIO LACAMBRA**, amb el NIF **18052953T**, ha participat com a docent al/a curs **Actualització en farmacoteràpia. Edició XII (019574 – 1a edició)**, adreçat al personal de l'Institut Català de la Salut, que s'ha realitzat a l'**Hospital Universitari Vall d'Hebron**, els dies del 3 d'octubre de 2017 al 5 de juny de 2018, impartint 1 hora de docència.

  
 I, perquè consti, signo aquest certificat.  
 Barcelona, 13 de juliol de 2018



Activitat acreditada pel Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries – Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud amb crèdits i registrada amb el núm 09/020134FR  
**Crèdits de docent: 0,2**

Número de registre:

635/2017

Hospital Universitari Vall d'Hebron  
 Universitat Autònoma de Barcelona

