Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Farm Hosp. 2012;36(5):328–335

Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp

ORIGINAL

Monitorización de la vacomicina en administración intraperitoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria

B. Montañés-Pauls[a,*], M. Alós Almiñana[b], V.G. Casabó Alós[c] y H. García Pérez[d]

[a] *Servicio de Farmacia, Centro Sociosanitario El Pinar, Castellón, España*
[b] *Servicio de Farmacia, Hospital General de Castellón, España*
[c] *Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, España*
[d] *Servicio de Nefrología, Hospital General de Castellón, España*

Recibido el 22 de septiembre de 2010; aceptado el 24 de marzo de 2011
Disponible en Internet el 20 de enero de 2012

PALABRAS CLAVE
Vancomicina;
Diálisis peritoneal continua ambulatoria;
Farmacocinética;
Insuficiencia renal crónica

Resumen

Objetivo: Validar un modelo para la monitorización farmacocinética de los tratamientos con vancomicina intraperitoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria con peritonitis bacteriana.

Método: Se realiza un estudio prospectivo, abierto, en 2 cohortes: la primera incluye a 10 pacientes de 56 ± 14 años y 65 ± 5 kg y la segunda, otros 10 pacientes (12 episodios de peritonitis) de 52 ± 13 años y 64 ± 8 kg. El tratamiento consiste en la instilación y retención durante 6 h en la cavidad peritoneal de una solución conteniendo 2 g de vancomicina y 1 g de ceftazidima, en 2 l de dializante. Tras la instilación del antibiótico, se obtuvieron muestras de sangre a las 4, 6, 8, 10, 24, 48 y 168 h, en la primera cohorte y a las 6 y 120 h (C^{VAN}_{120}) en la segunda. El modelo farmacocinético se desarrolla a partir de los parámetros obtenidos en la primera cohorte y se valida en la segunda cohorte calculando el error medio (EM) y el error cuadrático medio de predicción (ECM) de la C^{VAN}_{120}.

Resultados: Las concentraciones séricas de vancomicina decaen desde 39,63 ± 7,62 mcg/ml a las 4 h, hasta 8,55 ± 2,87 mcg/ml a las 168 h, en la primera cohorte, y desde 37,65 ± 6,84 mcg/ml a las 6 h, hasta 10,82 ± 2,66 mcg/ml a las 120 h (C^{VAN}_{120}), en la segunda. Los parámetros farmacocinéticos fueron: Cl = 0,006 l/h/kg y Vd: = 0,52 l/kg en la primera cohorte, y Cl = 0,006 l/h/kg y Vd: = 0,53 l/kg, en la segunda. El EM y el ECM de predicción de la C^{VAN}_{120} fueron, respectivamente, 0,59 mcg/ml ([EM*100/C^{VAN}_{120}] = 5,5%) y 10,38 mcg^2/ml^2 ([ECM*100/(C^{VAN}_{120})^2] = 8,9%).

Conclusión: El modelo presentado muestra una exactitud y precisión adecuadas para la monitorización de la vancomicina intraperitoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria con peritonitis bacteriana.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: montanyes_bel@gva.es (B. Montañés-Pauls).

1130-6343/$ - see front matter © 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.farma.2011.03.009

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

KEYWORDS
Vancomycin;
Continuous ambulatory peritoneal dialysis;
Pharmacokinetics;
Kidney Failure

Monitoring of intraperitoneal administration of vancomycin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis

Abstract
Objective: To validate a pharmacokinetic model of the treatments with intraperitoneal vancomycin applied to patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis with bacterial peritonitis.
Methods: To carry out a prospective study divided in 2 cohorts: the first one including ten patients of 56 ± 14 years and 65 ± 5 kg, and the second one with 10 patients (12 episodes of peritonitis) aged 52 ± 13 years and 64 ± 8 kg. The treatment consists of administering and retaining for 6 h in the peritoneal cavity a solution containing 2 g of vancomycin and 1 g of ceftazidime into 2 l of ''dialysis solution''. After the antibiotic administration, blood samples were obtained at 4, 6, 8, 10, 24, 48 and 168 h in the first cohort and at 6 and 120 h (C^{VAN}_{120}) in the second. The pharmacokinetic model was developed from the parameters obtained from the first cohort and was validated by the second cohort, calculating the mean error (ME) and the mean squared prediction error (MSPE) of the C^{VAN}_{120}.
Results: Vancomycin serum concentrations fell from 39.63 ± 7.62 mcg/ml at 4 h to 8.55 ± 2.87 mcg/ml at 168 h for the first cohort, and from 37.65 ± 6.84 mcg/ml at 6 h to 10.82 ± 2.66 mcg/ml at 120 h (C^{VAN}_{120}) for the second cohort. The pharmacokinetics parameters were: C1 = 0.006 1/h/kg and Vd: = 0.52 1/kg for the first cohort, and C1 = 0.006 1/h/kg and Vd: = 0.53 1/kg for the second. The predictive ME and MSPE of the C^{VAN}_{120}. were 0.59 mcg/ml ([EM*100/C^{VAN}_{120} = 5.5%) and 10.38 mcg^2/ml^2 ([MES*100/$(C^{VAN}_{120})^2$]) respectively.
Conclusion: The presented model shows an adequate exactitude and precision for the monitoring of intraperitoneal vancomycin in patients submitted to continuous ambulatory peritoneal dialysis with peritonitis.
© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) se ha afianzado como alternativa terapéutica a los procesos tradicionales de terapia renal sustitutoria. Esta técnica persigue la eliminación de catabolitos del organismo a un líquido de diálisis instilado en el peritoneo, actuando la membrana peritoneal como filtro y el propio paciente como manipulador del sistema. El líquido dializante se drena y reemplaza habitualmente 5 veces al día; durante el día el reemplazo se produce a intervalos de 4 h, con un último intervalo de 8 h para facilitar el descanso nocturno[1].

La DPCA permite al paciente desarrollar sus actividades cotidianas y ha supuesto un gran avance. No obstante, la implantación de un catéter en la cavidad peritoneal entraña un riesgo elevado de infección; en particular de peritonitis. En pacientes sometidos a DPCA, la peritonitis es causada la mayoría de las veces por un solo microorganismo patógeno, usualmente un coco grampositivo; de hecho, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* representan el 54% del total de microorganismos aislados[2].

Vancomicina es uno de los fármacos más utilizado en el tratamiento de la peritonitis que se presenta en los pacientes sometidos a DPCA. Incluye como ventajas su espectro antibacteriano, la accesibilidad a técnicas analíticas para determinar su concentración en muestras biológicas y la existencia de una forma farmacéutica inyectable que ha permitido la administración intraperitoneal en el tratamiento de la peritonitis en pacientes sometidos a DPCA.

Existen diferentes condicionantes que rodean al tratamiento con vancomicina de la peritonitis relacionada con la DPCA. La variabilidad que pueden introducir estos condicionantes (estado de la membrana peritoneal, características del paciente) aconseja individualizar la posología, para lo cual es necesario disponer de una técnica analítica para determinar la concentración de vancomicina y de un modelo farmacocinético que permita su monitorización en la práctica clínica.

En un estudio clínico anterior[3] se ha desarrollado, a partir de los datos de una cohorte de 10 pacientes, un modelo farmacocinético de 2 compartimentos que permite analizar de forma simultánea la evolución de las concentraciones sérica y peritoneal del antibiótico. En este modelo se tiene en cuenta los múltiples recambios diarios de dializante y, también, que la administración tiene lugar en el compartimento peritoneal, mientras que la eliminación se produce en el compartimento sistémico. Este modelo, que se ajusta bien a la fisiología de la administración intraperitoneal, resulta excesivamente complejo para la monitorización de vancomicina en la práctica clínica habitual.

El objetivo del presente estudio es diseñar y validar un modelo farmacocinético que permita la monitorización clínica y la individualización posológica de los tratamientos con vancomicina intraperitoneal en pacientes que presentan peritonitis durante la DPCA.

Método

Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, abierto, en 2 cohortes de pacientes con peritonitis, incluidos en un programa de DPCA para el tratamiento de su enfermedad renal terminal, con

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

el objetivo de estudiar la farmacocinética de vancomicina administrada por vía intraperitoneal.

Ambas cohortes recibieron la terapia estándar de tratamiento de la peritonitis que se utiliza en el Servicio de Nefrología del hospital y que consiste en la administración de 2 g de vancomicina y 1 g de ceftazidima, diluidos en 2 l de la solución dializante, que se instilan en la cavidad peritoneal del paciente donde se retienen durante 6 h; esta administración se repite cada 168 h.

Los resultados de concentración de vancomicina en suero y líquido dializante obtenidos en la primera cohorte de pacientes, que fue reclutada para un estudio farmacocinético anterior[3], permitieron establecer un modelo farmacocinético de vancomicina administrada por vía intraperitoneal (IP) y diseñar un esquema de monitorización de vancomicina en la práctica clínica.

Los resultados obtenidos en la segunda cohorte de pacientes se utilizaron para validar el modelo farmacocinético y diseñar el esquema de monitorización de vancomicina administrada por vía IP en pacientes sometidos a DPCA con peritonitis.

En el estudio, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital, se veló por el cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica para estudios clínicos con medicamentos y se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente.

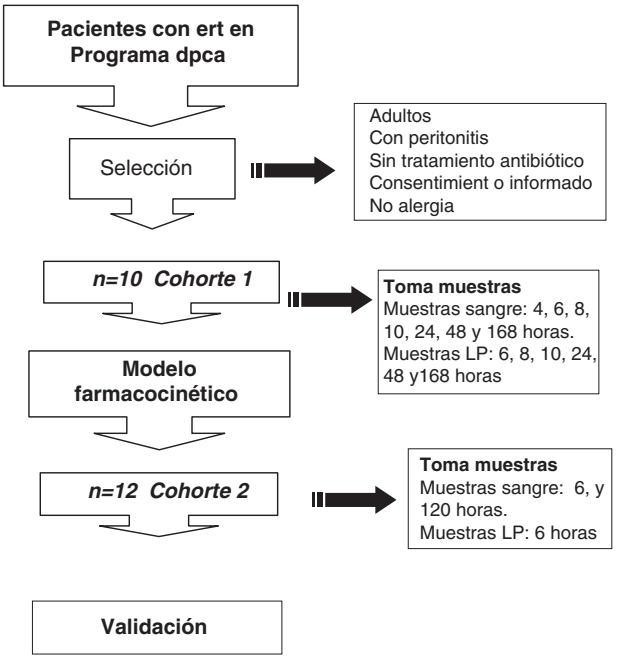

Figura 1 Diseño del estudio, criterios de inclusión y exclusión y sistemática de toma de muestras en cada cohorte. ERT: enfermedad renal terminal; DPCA: diálisis peritoneal contInua ambulatoria; LP: líquido peritoneal.

Análisis de muestras

Las muestras de sangre se obtuvieron por venopunción, en la cohorte 1 a las 4, 6, 8, 10, 24, 48 y 168 h y, en la cohorte 2, a las 6 y 120 h de completar la instilación del antibiótico en el peritoneo del paciente. Las muestras de sangre se *centrifugaron* a 5.000 rpm y el suero separado se *congeló* a -40 °C hasta su análisis. Tras las 6 h de retención en la cavidad peritoneal, una vez recuperado el dializado del peritoneo, en ambas cohortes se *obtuvo* de la bolsa de recogida una muestra de este dializado. Este dializado *contenía* la fracción de dosis de vancomicina que no *había* pasado al organismo y, en consecuencia, su concentración es elevada. Estas muestras se *diluyeron* 1:10 con solución tampón n°4 AXYM de Abbot® y se *congelaron* a -40 °C hasta su análisis.

La concentración de vancomicina, tanto en las muestras de suero como de dializado, se determinó mediante inmunoensayo de fluorescencia polarizada (AxYM®, Abbot Diagnostic Division laboratories). Esta técnica *se validó* previamente para la determinación de vancomicina en el dializado[3].

En la figura 1 se presentan el diseño del estudio, los criterios de inclusión y exclusión y la sistemática de toma de muestras en cada cohorte.

Análisis farmacocinético

Para facilitar su introducción en la práctica clínica, se *simplificó* el modelo fisiológico de 2 compartimentos[3] hasta un modelo monocompartimental, con absorción de primer orden desde la cavidad peritoneal al plasma. En este modelo se han colapsado en un solo proceso de absorción de primer orden 3 procesos del modelo bicompartimental: la incorporación del fármaco al compartimento peritoneal, el paso del compartimento peritoneal al sistémico y el retorno del compartimento sistémico al peritoneal.

El cálculo de la dosis absorbida por cada paciente se efectuó a partir de la diferencia entre la cantidad administrada y la cantidad remanente en la bolsa de dializado.

$$\text{Qabsorbida} = \text{Qadministrada(mg)} - ((\text{volumen dializado(ml)}\ \text{X(Concentració n dializado(mg/ml))}$$

La estimación de los parámetros farmacocinéticos en el modelo simplificado monocompartimental se llevó a cabo utilizando el programa informático PKS® (Abbottbase pharmacokinetics systems), mediante el método paramétrico estándar en 2 etapas. Este método utiliza, en una primera etapa, el análisis separado de los datos de cada individuo, ajustándolos a un modelo farmacocinético mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados ponderados, con objeto de estimar los parámetros farmacocinéticos individuales. En la segunda etapa se efectúa un análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos individuales. Las medias y las varianzas de los parámetros individuales se toman como estimaciones de los parámetros de efectos fijos y de los parámetros de efectos aleatorios interindividuales, respectivamente. Los parámetros de efectos fijos que relacionan las características de los pacientes con los parámetros cinéticos se establecen mediante técnicas de regresión lineal.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS/PC+ ver 15.0. Valores de $p \leq 0{,}05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1 Características antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio de administración intraperitoneal de vancomicina en la cohorte 1 y en la cohorte 2

Parámetro	Cohorte 1	Cohorte 2	u/x^2	p
Edad (años)	56 ± 14	52 ± 13	U = 44	ns (0,090)
Sexo (%varones)	60	30	x^2 = 1,81	ns(0,076)
Peso (kg)	65 ± 5	64 ± 8	U = 41,5	ns(0,083)
Talla (cm)	164 ± 5	162 ± 6	U = 39	ns(0,138)

Se presenta, la media de los valores antropométricos (X) y sus respectivas desviaciones estandar. p: significación estadistica (prueba exacta de Fisher); U: U de Mann Whitney; X^2: test de chi cuadrado.

Las variables fueron caracterizadas mediante la obtención de su valor medio y/o frecuencia y su desviación estándar, respectivamente. El test de ajuste a la distribución normal utilizado fue el de Kolmogorov-Smirnov. Si la prueba presentó un nivel de significación $p < 0,05$ se asumió que los datos analizados no seguían el modelo normal de probabilidad propuesto y que debían utilizarse pruebas no paramétricas.

Tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño muestral se utilizó el programa informático CQC de Glaxo Wellcome versión 1.1[5] que nos permite calcular el tamaño muestral en la estimación de una media. Como media se ha utilizado la media del aclaramiento de vancomicina calculada por Fernandez et al.[6,7], con una desviación típica del 10%, un coeficiente de variación del 20% y un intervalo de confianza del 95%. De este modo se planificó una inclusión mínima de 7 pacientes en la primera cohorte prospectiva del presente estudio.

Validación

Una vez obtenidos los parámetros finales del modelo en la primera cohorte, se realizó una validación en una segunda cohorte que permite estimar la capacidad de predicción de la concentración sérica a las 120 h (C^{VAN}_{120}) a partir de los parámetros farmacocinéticos poblacionales, obtenidos en la primera cohorte e incorporados en el modelo bayesiano, y de la concentración experimental obtenida a las 6 h postadministración. Para estimar la exactitud y precisión de la predicción se han calculado el error medio (EM) y el error cuadrático medio de predicción (ECM).

$$EM = \Sigma(\text{Conc. estimada-Conc. Experimental})/N)$$

donde N es el n° de concentraciones.

$$ECM = \Sigma(\text{Conc. Predicha-Conc. Experimental})^2/N)$$

donde N es el n° de concentraciones.

Resultados

Tamaño muestral

A partir del cálculo del tamaño muestral se planifica una inclusión mínima de 7 pacientes en la primera cohorte prospectiva del presente estudio. El número de pacientes definitivo ha sido 10. Para la segunda cohorte se planificó el mismo tamaño muestral, aunque 2 de ellos presentaron 2 episodios de peritonitis durante el tiempo que se realizó el estudio; en total 12 episodios. En conjunto se ha reclutado a 20 pacientes sometidos a DPCA con peritonitis, que representa aproximadamente un 5,5% de la población de DPCA con riesgo de peritonitis (492 pacientes, prevalencia peritonitis 75%) en la zona de Levante[8].

Las características antropométricas de los pacientes se presentan en la tabla 1. Al comparar las características antropométricas de ambos grupos mediante la técnica no paramétrica de la U de Mann Whitney no se encontraron diferencias significativas entre ambos en el peso, la talla, y la edad. Asimismo, tampoco se hallaronen la distribución de sexos cuando se analizan mediante el test de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher aunque la diferencia es bastante acusada.

Las concentraciones medias experimentales obtenidas a los diferentes tiempos de muestreo de la cohorte 1 y de la cohorte 2 se presentan en la tabla 2. Se compararon las concentraciones experimentales en suero y liquido peritoneal a las 6 h, mediante la prueba paramétrica t de student para muestras independientes y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Si observamos la evolución de las concentraciones en el líquido peritoneal (LP), la concentración media a las 6 h corresponde con la cantidad recuperada en el primer recambio de diálisis peritoneal y a partir de esta podremos calcular la dosis absorbida para cada paciente. La siguiente concentración obtenida en LP se obtiene a las 8 h y es de 29,42 mcg/ml, lo que indica el paso de sangre a LP, y en los siguientes tiempos de muestreo ya se observa una reducción progresiva de la concentración hasta obtenerse a las 168 h una concentración media de 4,7 mcg/ml, encontrándose esta en el límite inferior del considerado intervalo clásico terapéutico usual.

En cuanto a las concentraciones séricas a las 4 h, se observa una concentración de 39 mcg/ml dentro del intervalo terapéutico usual para la concentración máxima de la vancomicina, que se mantiene a las 6 h y va declinando suavemente en el tiempo hasta las 168 h obteniéndose una concentración de 8,5 mcg/ml, encontrándose esta dentro del considerado tradicionalmente como intervalo terapéutico usual aunque actualmente está en desuso[9]. En cuanto a las concentraciones a 120 h, observamos que se encuentran dentro del intervalo clásico terapéutico usual (Cmin: 5-10 mcg/ml);

Con relación a la cantidad remanente en la bolsa de dializante al final del primer recambio, no se encontraron

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 2 Concentraciones medias de los resultados experimentales de vancomicina en suero y líquido peritoneal a los diferentes tiempos de muestreo de la cohorte 1 y de la cohorte 2

Tiempo (h)	Concentraciones medias ± DE (IC95%)			
	Concentraciones séricas (mcg/ml)		Concentraciones peritoneales (mcg/ml)	
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 1	Cohorte 2
4	39,63 ± 7,62 (34,24-45,08)	-	-	-
6	39,73 ± 8,10[a] (34,92-45,52)	37.65 ± 6.84[a] (33.30-41.99)	310,46 ± 169,97[b] (188.86-432,05)	252.04 ± 124.66[b] (172.83-331.24)
8	35,04 ± 7,51 (29,65-40,41)	-	29,42 ± 17,72 (16,74-,42,09)	-
10	31,86 ± 5,51 (27,31-35,80)	-	28,44 ± 9,70 (21,49-35,38)	-
24	24,56 ± 3,95 (21,73-27,39)	-	16,68 ± 4,16 (13,70-19,65)	-
48	18,74 ± 4,36 (14,00-23,25)	-	11,82 ± 3,40 (8,96-14,68)	-
120	-	10,82 ± 2,66 (8,13-12,51)	-	-
168	8,55 ± 2,87 (5,89-11,21)	-	4,70 ± 2,20 (2,68-6,77)	-

Los datos se refieren a las medias y desviaciones estandar (DE) y al intervalo de confianza del 95% (IC95%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de concentración sérica[a] (t de student: 0,65) y peritoneales[b] (t de student: 0,92) de ambas cohortes.
Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos. (-) No existen datos.

diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes 1 y 2. Asumimos como dosis total absorbida por cada paciente la diferencia entre la cantidad administrada en la bolsa de dializante y la cantidad remanente en la bolsa del primer recambio de diálisis (tabla 3).

Los parámetros farmacocinéticos finales en cada cohorte (Vd, CL y Ka) se muestran en la tabla 4. Como se puede observar, son prácticamente los mismos para ambas cohortes, no encontrándose diferencias significativas entre los parámetros calculados para ambas.

Para la validación en la segunda cohorte se introduce en el modelo monocompartimental con absorción de primer orden como dosis única administrada a cada paciente la cantidad exacta absorbida por cada uno de ellos, calculada a partir de las concentraciones remanentes obtenidas en la bolsa del primer recambio de diálisis. (a las 6 h postadministración).

La capacidad predictiva del modelo bayesiano de monitorización, respecto a la C^{VAN}_{120}, utilizando únicamente la concentración serica de vancomicina a las 6 h, se cuantifica mediante el cálculo del EM y el ECM de predicción, cuyos resultados se muestran en la tabla 5.

Discusión

La elección de la vancomicina en el tratamiento de la peritonitis bacteriana, cuya etiología implica a los microorganismo grampositivos[2] en el 55-85% de los casos, ha demostrado ser eficaz tanto en monoterapia, con un 75% de efectividad[10], como en asociación con otros fármacos[11,12].

La importancia de la monitorización en este tipo de pacientes se fundamenta en 2 razones. En primer lugar, por la importancia clínica de alcanzar concentraciones adecuadas de vancomicina para garantizar el éxito del tratamiento;

Tabla 3 Dosis media absorbida por cada paciente y su desviación estandar

	Cohorte 1	Cohorte 2	U/t	p
Volumen de dializado recogido (ml) ± DE	2.260,3 ± 244,1	1.900,0 ± 364.9	U = 45	ns
Cantidad absorbida[a] ± DE	1.100,7 ± 117,5	1.352,3 ± 447,7	t = -0,85	ns
Porcentaje absorbido sobre la cantidad administrada[b] ± DE	71,0 ± 13,7	68,4 ± 12,3	t = 0,48	ns

DE: desviación estándar; p: significación estadistica; U: U de Mann Whitney; t: t de student.
[a] Calculado de acuerdo a la ecuación 1.
[b] Cantidad administrada: 2 000 mg.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 4 Parámetros finales de vancomicina intraperitoneal obtenidos mediante el método en 2 etapas con el programa PKS(cohorte 1) y mediante el método bayesiano (cohorte 2)

	Parámetro farmacocinético		
	Vd (l/kg)	Cl (l/h/kg)	Ka(h^{-1})
X	0,52	0,006	2,14
DE	0,12	0,002	0, 10
IC95%	0,80-0,67	0,04-0,012	2,12-2,16
COHORTE 2			
X	0,53	0,006	2,14
DE	0,06	0,002	0,10
IC95%	0,48-,070	0,04-0,008	2,13-2,16

DE: desviación estándar. X: media; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 5 Concentraciones experimentales y predichas para la cohorte 2, utilizando la concentración experimental a las 6 h

Paciente	Concentraciones experimentales 120 h *(mcg/ml)*	Concentraciónes predichas 120 h *(mcg/ml)*
MPCA	10,2	12,6
MH	12,5	12,1
NGC	10,5	11,4
LI	13,4	13,0
PC	9,9	10,3
YEA	17,0	15,9
NCG2	8,0	9,2
AIP	9,0	10,4
LI2	12,2	15,2
CFC	7,0	8,0
JMBS	10,3	9,8
JMB	9,9	10,3
Evaluación del carácter predictivo		
EM	0,59	$[EM*100/C^{VAN}_{120}] = 5,5\%$
ECM	10.38[2]	$[ECM*100/(C^{VAN}_{120})^2] = 8,9\%$

ECM: error cuadrático medio de predicción EM: error medio.

en este sentido, se ha demostrado un aumento en el riesgo de reinfección en un grupo de pacientes cuyos niveles plasmáticos mínimos fueron inferiores a 12 mcg/ml (4 casos de peritonitis frente a 0 casos en los que los niveles mínimos fueron superiores a 12 mcg/ml)[13]. En segundo lugar, por la variabilidad inter e intraindividual en el comportamiento farmacocinética de la vancomicina; así, se han señalado cambios en los parámetros farmacocinéticos, que pueden afectar a los niveles plasmáticos de vancomicina, en pacientes que llevan más de 10 días de tratamiento[14], caso habitual en los pacientes con peritonitis sometidos a DPCA, en los que la dosis habitual recomendada es de 30 mg/kg /7 días durante 7-21 días de tratamiento[15]. Además de las consecuencias clínicas, que incluyen una posible pérdida del catéter intraperitoneal, las 2 razones expuestas justifican sobradamente la monitorización de los niveles plasmáticos y el diseño de un protocolo que permita individualizar la pauta de dosificación intraperitoneal de la vancomicina en pacientes con sospecha clínica de peritonitis bacteriana.

Un modelo farmacocinético recientemente desarrollado[3] describe la evolución de las concentraciones sérica y peritoneal del antibiótico. Se trata de un modelo fisiológico multicompartimental que se adapta fisiológicamente a la farmacoterapia intraperitoneal, pero que resulta demasiado complejo para ser utilizado en clínica. Por ello, en el presente trabajo se adapta la monitorización a un modelo monocompartimental con cinética de absorción de primer orden desde el peritoneo al plasma y eliminación sistémica, también de orden uno.

Entre las limitaciones del estudio cabe citar que, si bien se trata de un estudio muy representativo de esta población, el número absoluto de pacientes incluido es reducido y aconseja continuar con futuros estudios de validación del modelo de monitorización. Por otra parte, el modelo propuesto exige la determinación de vancomicina en el líquido dializante recuperado tras la administración de la dosis de vancomicina, lo que sin duda dificulta el proceso de monitorización; en este sentido, cabe señalar que si bien la absorción de vancomicina en velocidad y magnitud es muy similar para el conjunto de los pacientes incluidos en el estudio, la necesidad de medida de la dosis absorbida persiste, ya que no se dispone de experiencia práctica en la utilización de datos de absorción estándar.

Al analizar los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante el análisis monocompartimental, se observa que el volumen de distribución del compartimento

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

central (0,52 ± 0,12 l/kg) es similar al referido en otros estudios en pacientes sometidos a DPCA[1,16], que incluyeron pacientes con distintos grados de insuficiencia renal[17] y también en estudios en pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarenal, como la hemofiltración y la hemodiálisis[18]. En cuanto al aclaramiento plasmático (0,006 ± 0,002 l/h/kg), se observan valores similares a los encontrados en otros estudios en pacientes sometidos a DPCA[19–21]. La estimación que se obtiene de la constante de absorción (Ka = 2,14 ± 0,10 h^{-1}), para la que no existen valores de referencia, da idea de la rapidez con que se produce el paso de vancomicina desde el peritoneo al plasma y muestra un claro predominio de este proceso de absorción frente a la eliminación sistémica de la vancomicina (Kel: 0,012 h^{-1}).

Respecto a la capacidad predictiva del modelo bayesiano propuesto en el presente trabajo cabe señalar que, tanto el EM = 0,59 mcg/ml ([EM*100/C^{VAN}_{120}] = 5,5%), como el ECM = 10,38 mcg^2/ml^2 ([ECM*100/(C^{VAN}_{120})^2] = 8,9%) de predicción de la C^{VAN}_{120} muestran valores inferiores al 10% del valor medio de la concentración de vancomicina a las 120 h. El ECM es, por su parte, inferior al 10% del cuadrado de dicha concentración. En consecuencia parecen aceptables la exactitud y precisión con la que se efectúa la predicción de la concentración sérica de vancomicina a las 120 h.

Hasta la fecha, se ha considerado que valores de concentración plasmática mínima de vancomicina entre 5-10 mcg/ml aseguraban la efectividad del tratamiento de los microorganismos susceptibles a vancomicina (0,2-2 mcg/ml), evitando la acumulación del fármaco y minimizando el riesgo de toxicidad renal. Sin embargo, en infecciones graves, especialmente las producidas por estafilococos, se recomendaba ampliar este intervalo hasta 15 mcg/ml[22]. Además, actualmente se aceptan concentraciones mínimas de vancomicina entre 15 y 20 mcg/ml para el tratamiento de cualquier bacteremia, incluyendo las infecciones abdominales, para garantizar la efectividad del tratamiento [9,22,23] .Asimismo, las últimas guías publicadas sobre el tratamiento de la peritonitis en pacientes sometidos a DPCA[15] recomiendan concentraciones séricas por encima de los 15 mcg/ml, señalando que se administre una segunda dosis de vancomicina cuando los niveles de esta llegan a 15 mcg/ml. En consecuencia, estas guías proponen un intervalo de dosificación de 4-5 días para asegurar estas concentraciones séricas, aunque depende de la variabilidad interindividual y de la permeabilidad peritoneal que presente cada paciente.

Tomando como base la recomendación de Piraino[15], en la cohorte 2 se programó la toma de muestras a las 6 y a las 120 h (quinto día) postadministración, lo cual ha permitido evaluar las concentraciones experimentales de vancomicina en suero desde la perspectiva de estas recientes recomendaciones terapéuticas. La concentración sérica experimental media alcanzada en esta segunda cohorte de pacientes a las 120 h es inferior a las recomendaciones actuales[9,23]. En ningún caso la concentración de vancomicina superó los 20 mcg/ml. Como conclusión, se plantea la necesidad de incluir en el protocolo de monitorización la propuesta de determinar los niveles plasmáticos mínimos a las 120 h posdosificación según las siguientes directrices:

- Administración de una dosis única de 2 g de vancomicina + 1 g de ceftacidima en administración IP.
- Determinación de las concentraciones plasmáticas y peritoneales a las 6 h postinfusión.
- Cálculo de la dosis de vancomicina absorbida a partir de la concentración recuperada tras el primer recambio de dializante.
- Cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales, mediante una técnica bayesiana, en el modelo propuesto y estimación del tiempo necesario para rebasar el umbral mínimo de efectividad (15 mcg/ml).
- Determinación de la concentración plasmática en el tiempo umbral o a las 120 h postadministración.
- Administración, si procede, de una nueva dosis de 2 g de vancomicina + 1 g de ceftacidima en administración IP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bailie GR, Eisele G, Venezia RA, Yocum D, Hollister A. Prediction of serum vancomycin concentrations following intraperitoneal loading doses in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with peritonitis. Clin Pharmacokinet. 1992;22:298–307.
2. Rangel S. Primer Consenso Nacional sobre uso de antibióticos en peritonitis secundaria a DPCA. Enfermedades infecciosas y microbiología. 2005;25:3.
3. Montañes Pauls B, Alós Almiñana M, Casabó Alós VG. Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal diálisis in patients with peritonitis. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011;43:212–6.
4. Rodríguez J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia (II). Métodos paramétricos. Ciencia Pharmacéutica. 1996;6:152–62.
5. CQC. Glaxo Wellcome versión 1.1[4.](CQC 00).
6. Fernández Megía MJ, Carrasco MA, Ruiz Balaguer N, Ezquer Borras J, Martí J. Monitorización de la vancomicina administrada vía intraperitoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Farm Hosp. 2001;25:197–202.
7. Fernández MJ, Ezquer J, Pérez M, Ruiz N, Miguel A. Comportamiento farmacocinético de la vancomicina administrada vía intraperitoneal en pacientes sometidos a DPCA. En: XLIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 1999.
8. Registro de Levante (Castellón, Valencia, Murcia, Alicante, Albacete y Cuenca) de diálisis peritoneal del año 2003.
9. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2009;66:82–98.
10. Yorioka N, Taniguchi Y, Ito T, Katsutani M, Amimoto D, Masaki T, et al. Vancomycin therapy for treatment of peritonitis in outpatients on peritoneal dialysis. Hiroshima J Med Sci. 1998;47:105–7.
11. Gucek A, Bren AF, Hergouth V, Lindic J. Cefazolin and netilmycin versus vancomycin and ceftazidime in the treatment of CAPD peritonitis. Adv Perit Dial. 1997;13:218–20.
12. Chadwick DH, Agarwal S, Vora BJ, Hair M, McKewan A, Gokal R. Outcome of peritonitis treated with intraperitoneal (i.p.) weekly vancomycin and i.p. daily netilmicin. J Nephrol. 1999;12:318–21.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 27/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

13. Mulhern JG, Braden GL, O'Shea MH, Madden RL, Lipkowitz GS, Germain MJ. Trough serum vancomycin levels predict the relapse of gram-positive peritonitis in peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis. 1995;25:611–5.
14. Pou L, Rosell M, Lopez R, Pascual C. Changes in vancomycin pharmacokinetics during treatment. Ther Drug Monit. 1996;18:149–53.
15. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. Perit Dial Int. 2005;25: 107–31.
16. Harford AM, Sica DA, Tartaglione T, Polk RE, Dalton HP, Poynor W. Vancomycin pharmacokinetics in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with peritonitis. Nephron. 1986;43:217–22.
17. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32:848–52.
18. Kihara M, Ikeda Y, Fujita H, Tamura K, Yabana M, Takagi N, et al. Effects of slowly performed daytime hemodialysis (slow HD) on the pharmacokinetics of vancomycin in hemodynamically unsestable patients with renal failure. Blood Purif. 1996;14:20–5.
19. Blevins RD, Halstenson CE, Salem NG, Matzke GR. Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing continous ambulatory peritoneal dialysis. Antimicrob Agents Chemother. 1984;25:603–6.
20. Whitby M, Edwards R, Aston E, Finch RG. Pharmacokinetics of single dose intravenous vancomycin in CAPD peritonitis. J Antimicrob Chemother. 1987;19:351–7.
21. Morse GD, Nairn DK, Walshe JJ. Once weekly intraperitoneal therapy for gram-positive peritonitis. Am J Kidney Dis. 1987;10:300–5.
22. Reynolds JE. Antibacterials agents. En: Martindale, editor. The Extra Pharmacopeia. 31st ed. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 1996. p. 295–7.
23. Olaechea Astigarraga PM, Garnacho Montero J, Grau Cerrato S, Rodríguez Colomo O, Palomar M. Resumen de las recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos gran positivos en el paciente crítico. Farm Hosp. 2007;31:336–53.