

DEPARTAMENT FARMÀCIA I TECNOLOGIA
FARMACÈUTICA

FARMACOCINÈTICA DE LA VANCOMICINA EN
ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL EN PACIENTES
SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL CONTÍNUA
AMBULATORIA

BELÉN MONTAÑÉS PAULS

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 12 de desembre de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Eduardo L. Mariño Hernández
- D. N. Victor Jiménez Torres
- D^a. Irene Molina Martínez
- D. Juan Pablo Ordovás Baines
- D^a. Virginia Merino Sanjuan

Va ser dirigida per:

D. Vicente Germán Casabó Alós

D. Manuel Alós Almiñana

©Copyright: Servei de Publicacions
Belén Montañés Pauls

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7430-6

D.L.:V-1289-2009

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115



VNIVERSITAT D VALÈNCIA

FACULTAT DE FARMACIA

“FARMACOCINÉTICA DE LA VANCOMICINA EN
ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL EN
PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL
CONTÍNUA AMBULATORIA”

TESIS DOCTORAL
PRESENTADA POR
BELÉN MONTAÑÉS PAULS
Valencia, 2008

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, de un modo u otro, han hecho posible el comienzo y final de esta tesis:

En primer lugar, a los doctores Dr. Manuel Alós Almiñana y Dr. Vicente German Casabó Alós por haber dirigido este trabajo, por todo lo que he podido aprender de ellos, y por la paciencia que han tenido en todo momento conmigo.

A todas las personas que forman el Servicio de Farmacia del Hospital General de Castellón. En especial, quisiera agradecer todo su apoyo y colaboración en la realización de este trabajo, al Dr. Rafael Ferriols Lisart y a todos los “resis” por su ayuda en la recogida y análisis de las muestras.

A todas las personas que forman el Servicio de Nefrología del Hospital General de Castellón por su colaboración, en especial al Dr. Héctor García Pérez.

A mi familia y amigos, por su apoyo, y por todo el ánimo que he recibido de ellos durante la realización de este trabajo. De manera muy especial, a Javier, por su inestimable apoyo en esto y en todo, como siempre.

INDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN.	1
II.OBJETIVOS.	5
III. ANTECEDENTES.	9
1.VANCOMICINA.....	11
1.1 .Propiedades físico-químicas.....	12
1.2 .Mecanismo de acción.....	12
1.3 .Espectro de acción.....	13
1.4 .Resistencias.....	14
1.5 Farmacocinética.....	18
1.6 .Características farmacodinámicas.....	25
1.7 .Indicaciones clínicas.....	29
1.8 .Vías y ritmo de administración.....	29
1.9. Dosificación en insuficiencia renal.....	30
1.10. Interacciones.....	31
2. DIÁLISIS PERITONEAL.....	33
2.1. Insuficiencia renal.....	33
2.2. Incidencia y prevalencia.....	37
2.3. Utilización de fármacos en insuficiencia renal.....	38
2.3.1. Alteraciones farmacocinéticas en pacientes con insuficiencia renal.....	40
2.3.2 .Diálisis y farmacocinética en la insuficiencia renal.....	42
2.4 .Diálisis peritoneal.....	42
2.5 .Peritonitis.....	44
2.5.1. Terapia empírica.....	48
2.5.1.2. Consecuencias de la terapia empírica.....	51
2.5.2. Terapia con vancomicina.....	55
2.5.2.1. Parámetros farmacocinéticos de la vacomicina en pacientes con distintos grados de función renal.....	55
2.5.2.2. Parámetros farmacocinéticos de la vancomicina en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.....	56

2.5.2.3. Técnicas analíticas.....	56
3. ESTABILIDAD Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA EN EL DIALIZADO PERITONEAL.....	56
3.1. Estabilidad de la combinación vancomicina + ceftacídima en el dializado peritoneal.....	57
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
1. TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE VANCOMICINA EN PLASMA Y LÍQUIDO PERITONEAL.....	67
1.2. Descripción de la técnica: inmunoensayo de polarización fluorescente sistema AxSYM®.....	67
1.2.1. Precisión.....	68
1.2.2. Exactitud en la recuperación.....	69
1.2.3. Sensibilidad.....	69
1.2.4. Especificidad.....	70
1.2.5. Interferencias.....	70
1.3. Validación de la técnica AXSYM para determinar vancomicina en líquido peritoneal.....	70
1.3.1. Preparación de las muestras.....	71
1.3.2. Linealidad.....	72
2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	72
2.1. Cálculo del tamaño muestral.....	74
2.2. Toma de muestras.....	76
2.2.1. Cohorte 1.....	76
2.2.2. Cohorte 2.....	78
3. ANÁLISIS CINÉTICO DE DOS COMPARTIMENTOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE VANCOMICINA EN DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA.....	79
3.1. Determinación de los parámetros farmacocinéticos.....	80
3.2. Relación de los parámetros farmacocinéticos y los datos antropométricos de los pacientes.....	82
3.3. Relación entre el aclaramiento de vancomicina y la constante de eliminación, la función renal residual y el aclaramiento de creatinina de los pacientes.....	83

4. ANÁLISIS CINÉTICO MONOCOMPARTIMENTAL DE ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DE PRIMER ORDEN: MODELO SIMPLIFICADO.....	84
4.1. Determinación de los parámetros farmacocinéticos.....	84
4.2. Relación de los parámetros farmacocinéticos finales y los datos antropométricos de los pacientes.....	88
4.3. Relación entre el aclaramiento de vancomicina, la función renal residual y el aclaramiento de creatinina de los pacientes.....	89
4.4. Estudio de la influencia de los recambios diarios de dializante en la farmacocinética de la vancomicina durante la DPCA.....	89
4.5. Validación del modelo farmacocinético.....	91
4.5.1. Validación interna.....	91
4.5.2. Validación externa.....	91
4.5.3. Evaluación de la exactitud.....	92
4.5.4. Evaluación de la precisión.....	92
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	92
V. RESULTADOS.....	97
1. LINEALIDAD DE LA TÉCNICA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE VANCOMICINA EN PLASMA Y LÍQUIDO PERITONEAL.....	99
2. RESULTADOS EXPERIMENTALES.....	100
2.1. Parámetros antropométricos y concentraciones experimentales....	100
2.1.1. Cohorte 1.....	100
2.1.2. Cohorte 2.....	108
2.2. Comparación de ambos grupos de pacientes.....	112
3. ANÁLISIS CINÉTICO DE DOS COMPARTIMENTOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE VANCOMICINA EN DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA.....	112
3.1 Parámetros farmacocinéticos primarios.....	113
3.2 Parámetros farmacocinéticos secundarios.....	125
3.3. Evaluación del método propuesto para el ajuste de los valores experimentales.....	126

3.4	Relación de los parámetros farmacocinéticos bicompartimentales obtenidos con los datos antropométricos de los pacientes de la cohorte 1.....	127
3.5.	Relación entre el aclaramiento de vancomicina y la constante de eliminación, la función renal residual y el aclaramiento de creatinina de los pacientes.....	137
4.	ANÁLISIS CINÉTICO MONOCOMPARTIMENTAL DE ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DE PRIMER ORDEN.....	141
4.1.	Definición de los parámetros farmacocinéticos.....	141
4.1.1	Definición de los parámetros iniciales.....	141
4.1.1.1.	Volumen de distribución (Vd).....	141
4.1.1.2.	Constante de eliminación (kel).....	142
4.1.1.3.	Constante de absorción (ka).....	143
4.1.1.4.	Calculo de la dosis absorbida.....	144
4.1.2.	Primera etapa: parámetros farmacocinéticos obtenidos por regresión no lineal.....	145
4.1.3.	Segunda etapa: parámetros farmacocinéticos obtenidos por una técnica bayesiana.....	146
4.2.	Relación entre los parámetros farmacocinéticos finales y los valores antropométricos de los pacientes.....	148
4.3.	Relación entre el aclaramiento de vancomicina, el aclaramiento de creatinina y la función renal residual de los pacientes.....	157
4.4.	Estudio de la influencia de la realización de los recambios diarios de dializante en la farmacocinética de la vancomicina durante la DPCA.....	161
4.4.1.	Influencia de los recambios de dializante. Evaluación del carácter predictivo.....	164
4.5.	Validación del modelo farmacocinético.....	165
4.5.1.	Validación interna en los pacientes de la cohorte 1. Evaluación de la influencia del factor de disposición.....	165
4.5.2.	Validación externa en los pacientes de la cohorte 2. Evaluación de la influencia del factor de disposición.....	171

V. DISCUSIÓN	175
VI. CONCLUSIONES	197
VII. ANEXO	203
7.1.Anexo 1.....	205
7.2.Anexo 2.....	223
VIII. BIBLIOGRAFÍA	227

Introducción.

En la década pasada se introdujo la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) como alternativa terapéutica a los procesos tradicionales de terapia renal sustitutoria. Esta técnica persigue la eliminación de catabolitos a un líquido de diálisis instilado en el peritoneo, actuando la membrana peritoneal como filtro y el propio paciente, adecuadamente entrenado, como manipulador del sistema. La DPCA ha supuesto un gran avance en cuanto a las ventajas tanto terapéuticas, como económicas y psicológicas que aporta. No obstante, la implantación de un catéter en la cavidad peritoneal entraña un riesgo de infecciones, en particular la peritonitis, una inflamación de la membrana peritoneal generalmente caracterizada por fiebre, fuerte dolor abdominal y, a veces, náuseas, vómitos y diarrea.

En pacientes sometidos a DPCA, la peritonitis es causada la mayoría de las veces por un sólo microorganismo patógeno, usualmente un coco Gram (+) (entre *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* suman el 54% de los microorganismos aislados), que puede ser aislado bien a partir de la flora microbiológica normal de la piel del individuo o bien a partir de las vías respiratorias altas.

Los tratamientos, que inicialmente se plantean de forma empírica, deben asegurar una cobertura suficiente. La elección de la terapia inicial antibiótica para peritonitis asociadas a DPCA se basa en los resultados de la tinción de Gram del dializante, en la severidad de la presentación clínica y en la sospecha de patógenos determinados. Ante un dializado turbio y dolor abdominal o fiebre deben siempre extraerse muestras de dializante para cultivo y antibiograma.

Si se identifican por la tinción microorganismos Gram (+), es apropiado establecer una terapia con un solo antibiótico, vancomicina o una cefalosporina de 1ª generación.

Si la tinción revela microorganismos Gram (-), la terapia empírica de elección será un aminoglucósido o una cefalosporina de amplio espectro aunque es razonable mantener una cobertura frente a los Gram (+) hasta disponer de los resultados del cultivo. En cualquier caso, la identificación de un único microorganismo por tinción

de Gram no excluye la presencia de otros patógenos, y justifica una minuciosa monitorización clínica del paciente.

Para que el tratamiento intraperitoneal resulte de elección deberán concurrir al menos cuatro circunstancias:

1. Que el espectro de acción del antibiótico cubra la mayor parte de los microorganismos involucrados en la infección.
2. Que las concentraciones peritoneales superen, a dosis terapéuticas, las CMI de las bacterias.
3. Que la administración intraperitoneal resulte ventajosa sobre la sistémica, es decir, que las concentraciones intraperitoneales resulten sensiblemente superiores en aquel caso respecto a este.
4. Que el tratamiento sea adecuadamente tolerado por el paciente.

La vancomicina es uno de los fármacos más utilizado en el tratamiento de la peritonitis. Incluye como ventaja de índole práctico, la existencia de la forma farmacéutica inyectable que ha permitido plantear la administración intraperitoneal en el tratamiento de la peritonitis en pacientes sometidos a DPCA.

El presente estudio se plantea como un estudio prospectivo de cohortes. En una primera cohorte se va a desarrollar un modelo farmacocinético que describa la evolución de las concentraciones sérica y peritoneal del antibiótico, en el cual fundamentalmente se tendrá en cuenta que la administración y la eliminación se producen en compartimentos distintos. Posteriormente, se intentará adaptar este modelo a otro más sencillo que permita monitorizar la vancomicina administrada por vía intraperitoneal en la práctica clínica. Con la 2ª cohorte de pacientes se validará este segundo modelo.

Objetivos.

La peritonitis causada por bacterias grampositivas es una complicación frecuente de la DPCA, cuyo tratamiento estándar es la vancomicina administrada por vía intraperitoneal. Hasta el momento no se ha definido un modelo que, tomando en consideración las peculiares características de administración y disposición del fármaco en este grupo de pacientes, nos permita conocer y predecir el comportamiento cinético de la vancomicina tanto en la cavidad peritoneal como en el organismo.

Por otra parte, los diferentes condicionantes que rodean al tratamiento con vancomicina de la peritonitis relacionada con la DPCA, tales como las características biométricas del paciente, su función renal residual, el estado de la membrana peritoneal y la susceptibilidad a la vancomicina del microorganismo patógeno (expresada habitualmente en CMI), aconsejan individualizar la posología de la vancomicina, para lo cual es necesario disponer de un modelo farmacocinético que permita la monitorización en la práctica clínica.

En consecuencia, en la presente memoria se plantea un estudio clínico prospectivo, autorizado por el comité ético y de investigación clínica, cuyos objetivos son los siguientes:

1. Validar una técnica analítica para determinar vancomicina tanto en suero como en líquido peritoneal.
2. Diseñar un modelo compartimental que describa el comportamiento de la vancomicina tras su administración intraperitoneal a pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) con peritonitis y definir los parámetros farmacocinéticos que definen este modelo.

3. Analizar la relación de los parámetros farmacocinéticos con las características biométricas y fisiopatológicas de los pacientes.
4. Colapsar este modelo en uno que permita en análisis farmacocinético de la vancomicina en estos pacientes en la práctica clínica.
5. Establecer un protocolo de tratamiento y monitorización de vancomicina tras la administración intraperitoneal, en pacientes sometidos a DPCA con peritonitis.

Antecedentes.

1. VANCOMICINA

La vancomicina pertenece al grupo de los glicopéptidos, antibióticos naturales con actividad fundamentalmente bactericida, de reducido espectro, que actúan sobre las bacterias sensibles inhibiendo la síntesis de la pared celular. Precisan para ejercer su acción que las bacterias se encuentren en fase de crecimiento. La vancomicina que fue aislada en 1955 en una muestra de tierra de Borneo, a partir de una cepa de *Streptomyces orientalis*. Con posterioridad se obtuvo otras dos cepas aisladas del suelo de la India (Dámaso 90).

La estructura química de la vancomicina se presenta en la figura 1. Su peso molecular es de 1.450 Daltons y su fórmula empírica $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$. Es, un compuesto complejo, anfótero formado por (Dámaso 90) un residuo de glucosa, ácido aspártico, N-metil-leucina, ácido 3-metil-4ceto-hexanoico, dos grupos ortometil-hidroxibenceno y dos grupos para-metil-hidroxibenceno.

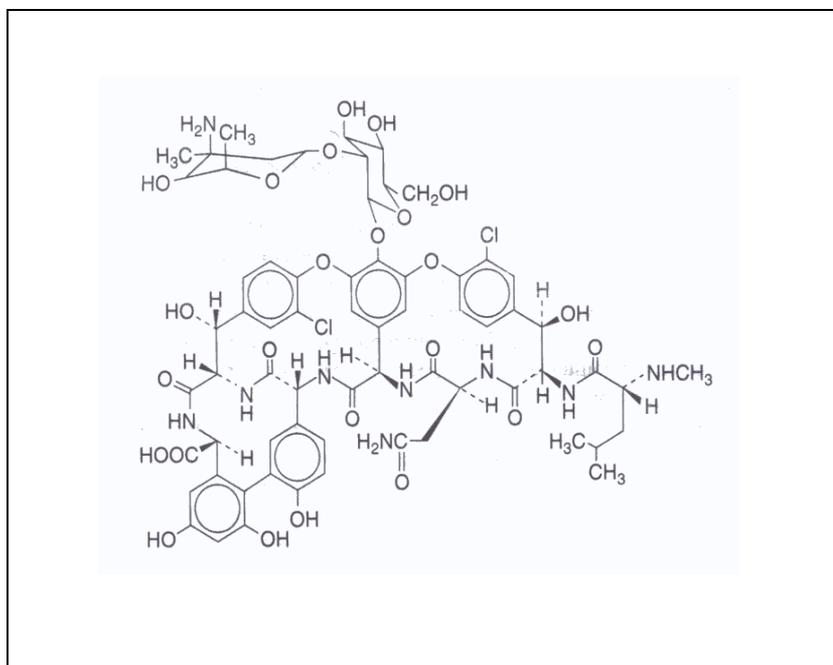


Figura 1. Estructura química de la vancomicina

1.1. PROPIEDADES FISICO-QUÍMICAS.

La vancomicina se presenta en forma de polvo blanco, cristalino, muy soluble en agua. En solución acuosa es muy estable, no apreciándose pérdida de actividad durante dos semanas, tanto en ambiente frío (5° C) como a temperatura de ambiente (Dámaso 90, Drugs 05). Se ha comprobado que las soluciones de hidrocloreto de vancomicina en diversos diluyentes (cloruro sódico al 0.9%, glucosa 5% y solución para diálisis peritoneal) son estables durante al menos 14 días a temperatura ambiente (Martindale 03).

1.2. MECANISMO DE ACCIÓN.

La vancomicina actúa en dos niveles de la célula bacteriana: la pared celular y la membrana plasmática. El antibiótico inhibe la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles al unirse con las terminaciones D-alanil-alanina de alta afinidad de las unidades precursoras parietales (Kapsnik-Unec 96) (Figura 2). El daño en la membrana plasmática es un efecto secundario que se ejerce una vez que la vancomicina se ha absorbido y ligado firmemente (mediante un enlace iónico entre los grupos básicos del antibiótico y los grupos ácidos del péptidoglicano) a la pared celular y ha inhibido su síntesis.

En resumen, la vancomicina se une firmemente al péptidoglicano de la pared e impide la inserción de nuevas subunidades con lo que inhibe la síntesis de la misma y el crecimiento bacteriano. (Dámaso 90, Drugs 05).

A los dos mecanismos descritos (inhibición de la síntesis de la pared celular y alteración de la permeabilidad de la membrana citoplasmática) puede añadirse la inhibición de la síntesis de ARN (Martindale 03). La rareza de la aparición de bacterias resistentes a la vancomicina es, posiblemente, debida a sus varios mecanismos de acción.

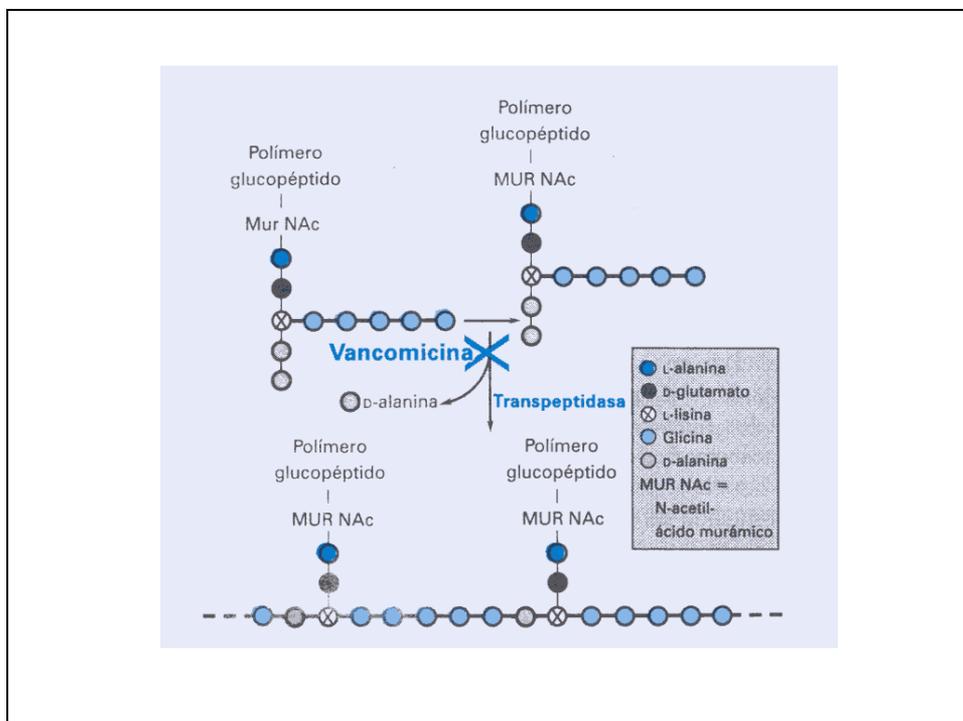


Figura 2. Mecanismo de acción de la vancomicina. Inhibición de la síntesis de la pared

1.3. ESPECTRO DE ACCIÓN.

La vancomicina es un antibiótico de espectro reducido; su efecto antibacteriano se limita a bacterias Gram positivas aerobias y anaerobias. Entre los microorganismos sensibles a vancomicina se incluyen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, incluyendo las cepas meticilin resistentes (SAMR) y las productoras de betalactamasas, estreptococos alfa y beta hemolíticos, enterococo, neumococo, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Flavobacterium meningosepticum* y *Leptospira pomona*. Sobre ciertas bacterias anaerobias tales como *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Sarcina*, *Clostridium perfigens* y *Clostridium difficile*, *Eubacterium* y *Actinomyces* la vancomicina exhibe buena

actividad “in vitro”, es variable frente a *Bacteroides melaninogénicus*, *Bacteroides oralis*, *Bacteroides ochraceus* y otras especies de clostridios; e inactiva ante *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides corrodens*. Las bacterias Gram negativas (salvo *Neisseria* y *Flavobacterium*, y algún otro), las micobacterias y los hongos son resistentes. (Dámaso 90, Rotschafer 86, Martindale 03, Sanford 04, Drugs 05) En la tabla 1 se muestran algunas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de la vancomicina para ciertas bacterias (Mesna 05).

Tabla 1. CMI de la vancomicina para algunas bacterias. (Mesna 05)

Espectro antibacteriano de la vancomicina (CMI mg/L)			
Cocos gram(+)		Bacilos gram(+)	
S. pyogenes	0.06-0.5	Clostridium	0.25-16
S. agalactiae	0.03-2	Liateria	0.25-4
Enterococcus	0.05-4	Bacillus	0.25-4
S. pneumoniae	0.15-1	C. Jeikeium	0.2-2
S. aureus	0.25-2	Propionibacterium	0.25-2
S. epidermidis	0.03-16	Bacilos gram(-)	
Estreptococos del grupo Viridians	0.25-2	C. meningossepticum	16-25
Peptococcus	0.06-1	Borrelia burgdorferi	0.5-2
Peptotretococcus	0.25-64		

La U.S. FDA clasifica en diferentes grupos aquellos antibióticos que considera apropiados incluir en los test de rutina, en el grupo A. Incluye antibióticos activos sobre determinados grupos de microorganismos de cierta importancia clínica, particularmente en infecciones nosocomiales, en el grupo B. Las alternativas cuando aparecen resistencias, en el grupo C. Aquellos antibióticos utilizados específicamente en infecciones urinarias en el grupo U. Otros antibióticos en el grupo O y aquellos que todavía están en investigación en el grupo Inv.

La Vancomicina se encuentra dentro del grupo B para los antibiogramas de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus sp.*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus sp.*

La tabla 2 muestra los CMI de la vancomicina para estas bacterias presentadas por el Clinical and laboratory standards institute (CLSI) en el año 2007 (CLSI 2007).

Tabla 2. CMI de Vancomicina. Presentadas por el CLSI año 2007

Grupo	Bacteria	CMI($\mu\text{g/ml}$)		
		S	I	R
B	<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4-8	≥ 16
	<i>Staphylococcus aureus coagulasa(-)</i>	≤ 4	8-16	≥ 32
B	<i>Enterococcus sp</i>	≤ 4	8-16	≥ 32
B	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1	-	-
B	<i>Streptococcus sp.</i>	≤ 1	-	-

S (susceptible), I (susceptibilidad intermedia: muchas veces depende del órgano donde se ha aislado), R (resistentes).

1.4. RESISTENCIAS.

La resistencia natural exhibida por los bacilos Gram negativos se atribuye a la incapacidad de unión de la vancomicina al péptidoglicano de su pared celular, al estar éste cubierto por una capa lipoproteica y/o lipopolisacárida.

En bacterias inicialmente sensibles, la adquisición de resistencias es difícil e infrecuente (Dámaso 90) aunque Geraci y cols. (1956-57) fueron capaces de inducirla en dos cepas de estafilococo, de forma gradual, en pocos escalones. Las colonias resistentes crecían más lentamente y con un menor tamaño que las cepas originales. Estos mutantes resistentes no emergen durante los tratamientos con el antibiótico.

Otra característica importante es la ausencia de resistencia cruzada con el resto de antibióticos y quimioterápicos.

Se han descrito cepas de *Enterococcus* (*E. faecalis*, *E. Faecium* y *E. Gallinarum*), aislados de muestras clínicas con altos niveles de resistencia a la vancomicina. De acuerdo con el centro estadounidense de control y prevención de enfermedades

(CDC), desde 1989 ha habido un incremento de más del 20% en el porcentaje total de resistencias de estos enterococos a la vancomicina que ha sido asociado a infecciones nosocomiales en EEUU y un incremento del 34% asociado a infecciones adquiridas en las unidades de cuidados intensivos. Aproximadamente el 0,3% de los enterococos asociados a infecciones nosocomiales en EEUU en 1989 eran resistentes a vancomicina; en 1993 este porcentaje se incrementó hasta el 7.9%. Los enterococos resistentes a vancomicina se han aislado más frecuentemente de infecciones gastrointestinales aunque también se han localizado en infecciones cutáneas y del torrente sanguíneo. (Drugs 05)

Existen dos tipos de resistencia a la vancomicina mediadas por los enterococos: las resistencias de alto nivel, que requieren concentraciones de vancomicina de 128mcg/ml o más, para conseguir inhibir el crecimiento “in vitro” y las resistencias de bajo nivel, que requieren concentraciones de 16-64mcg/ml. Aunque el mecanismo de acción de las resistencias mediadas por los enterococos no ha sido descrito claramente todavía parece que resistencias de alto nivel se asocian a la presencia de cierta proteína y a un fenotipo de la bacteria llamado VanA y las de bajo nivel a otro fenotipo llamado VanB. (Drugs 05, Martindale 03, Kapsnik-Unec 96, Sanyal 93, Jhonson 99). Otros dos fenotipos VanC y VanD, también han sido identificados. El fenotipo VanA está asociado a resistencias de alto nivel, transferibles, que además son resistencias de alto nivel para la teicoplanina. El fenotipo VanB son resistencias de nivel variable, transferibles, pero no muestran resistencias para la teicoplanina. El fenotipo VanC muestra resistencias de bajo nivel, no transferibles y no resistentes a teicoplanina. Y el fenotipo VanD son resistencias de nivel intermedio y asociadas a un bajo nivel de resistencia a la teicoplanina. (Drugs 05).

Hasta ahora el grupo de los estafilococos ha sido sensible a los tratamientos con vancomicina incluyendo al *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (SAMR); sin embargo la exposición “in vitro” de los estafilococos a elevadas concentraciones de glicopéptidos anti-infectivos ha producido una disminución de la sensibilidad al antibiótico e incluso un peligro de aparición de resistencias a la vancomicina en especies como *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus epidermidis* (Marchese

97). En 1996 se aisló el primer MRSA con susceptibilidad reducida a la vancomicina en un niño japonés que estaba recibiendo el antibiótico por una infección nosocomial post-quirúrgica. En 1997 se aisló otra cepa MRSA con reducida susceptibilidad a la vancomicina en un paciente americano que estaba recibiendo terapia intraperitoneal e intravenosa con este antibiótico por repetidos episodios de peritonitis asociados a MRSA. Los test “in vitro” indicaron que la cepa aislada tenía una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 8 mcg/ml . (Drugs 05).

Varios estudios multicéntricos indicaron que en España los aislados de enterococos resistentes a vancomicina (ERV) eran infrecuentes, representando el 1.8% de todos los aislados de enterococos hospitalarios (Cisterna 99, Gruneberg 98). Esta situación era similar a la obtenida para el resto de Europa, donde en general la frecuencia de cepas hospitalarias de ERV era baja (<5%) y estas cepas no suelen ser multiresistentes (Schouten 00, Mutnick 03). Sin embargo, esta situación está cambiando (Patel 03, Mutnick 03). Los estudios realizados por el Sistema Europeo de Vigilancia de Resistencias a Antibióticos (EARSS) en los años 2004,2005 y 2006 (<http://www.earss.rivm.nl>), y diferentes trabajos multicéntricos, muestran una clara tendencia creciente de aislados clínicos de ERV (Bouchillon 04, Goossens 03). Así, valores promedio del 6.7% obtenidos recientemente para el norte y 4.5% para el sur de Europa (Bouchillon 04), respectivamente, representan un aumento significativo en los grados de prevalencia de ERV en Europa que estaban en torno al 3% en 1999. Los datos más recientes sugieren, pues, que la epidemiología en Europa, por lo menos en algunos países, está cambiando rápidamente y está evolucionando a una situación que asemeja la ocurrida en Estados Unidos. Parece necesario continuar realizando estudios de vigilancia de la resistencia a glicopéptidos en *Enterococcus*, con el fin de monitorizar las tendencias de dicha resistencia y, en su caso, limitar la aparición de ERV aplicando un uso racional de antibióticos en la práctica clínica y desarrollando programas locales para el control de las infecciones por estos agentes. (Francia 05).

1.5. FARMACOCINÉTICA.

Absorción, distribución y eliminación.

La **absorción** vía oral de la vancomicina es mínima. Sin embargo se utiliza esta vía para el tratamiento de la enterocolitis causada por *S. aureus* y de la colitis con diarrea asociada a *Clostridium Difficile*, cuando el tratamiento con metronidazol oral no es efectivo (Drugs 05).

La **distribución** de la vancomicina se ajusta a un proceso farmacocinético multicompartimental debido a la penetración del antibiótico en diferentes fluidos y tejidos corporales. Difunde fácilmente a las cavidades serosas, detectándose en los tejidos, pleural, pericárdico, peritoneal y sinovial. Pueden encontrarse niveles elevados de vancomicina en orina (principal vía de eliminación), bilis (50% de la tasa sérica) y leche materna (40-60% de la concentración sanguínea). Por lo que se refiere al líquido cefaloraquídeo, la vancomicina no atraviesa la barrera hematoencefálica en ausencia de inflamación; sin embargo, en casos de meningitis se han detectado cantidades que oscilan entre el 10 y el 20% de las concentraciones séricas simultáneas (Power 98). El antibiótico es capaz de difundir a través de la barrera placentaria, pudiendo encontrarse niveles en la sangre fetal que oscilan entre el 30 y 40% de los de la sangre materna. En el humor acuoso se han detectado cantidades mínimas (3-5% de la concentración sérica). (Rotsfacher 86, Drugs 05).

Se han descrito porcentajes de unión de vancomicina a proteínas plasmáticas (UPP) que oscilan entre el 44% en ancianos y el 48% en individuos jóvenes (Grandison 00). En general, se acepta que la fracción no unida a proteínas plasmáticas es del 55% (Drugs 05, Taeschener 98). El volumen aparente de distribución del compartimento central en adultos oscila entre 0.1-0,15 L/kg y representa el 10% del volumen de distribución. El volumen de distribución en estado estacionario se sitúa entre 0,39-0,9 L/kg, valores que se aproximan o exceden ligeramente el agua corporal.

La fase de distribución alfa es corta (8 min) seguida de una segunda fase de distribución de 0,5-1 h de duración. (Jiménez 97)

La **eliminación** de vancomicina tiene lugar principalmente por vía renal, mediante filtración glomerular. La semivida de eliminación en fase beta ($t_{1/2\beta}$) en pacientes con función renal normal es de alrededor de 6h, si bien existe una amplia variabilidad interpaciente. Parece existir un aumento en la semivida biológica de vancomicina de hasta 37 h en pacientes con insuficiencia hepática. (Matzke 86, Aldaz 00).

En pacientes con enfermedad renal terminal la semivida puede incrementarse hasta 200-250h disminuyendo, (Power 98) siendo necesario el ajuste de la dosificación, que en el caso de la vancomicina se realiza aumentando el intervalo posológico de administración. Tabla 3. (Sanford 04)

Tabla 3. Método de ajuste de dosis para la vancomicina en insuficiencia renal. (Sandford 04)

Fármaco	t ½ (adultos) (h)		Intervalo de dosificación (habitual)	Intervalo de dosificación en insuficiencia renal		
	Normal	ERT		Aclaramiento de creatinina (ml/min)		
				50-90	10-50	<10
Vancomicina	6-10	200-250	1g/12h	12-h	24-96h	4-7d

I: intervalo terapéutico (este método consiste en incrementar el intervalo terapéutico), d: días, h: horas, ERT: enfermedad renal terminal. t ½: vida media.

Vías de administración, posología en intervalo terapéutico de concentraciones.

La vancomicina se administra habitualmente por vía intravenosa. La vía oral se reserva para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos. Ocasionalmente, se utiliza la vía intraperitoneal en el tratamiento de infecciones en pacientes sometidos a diálisis peritoneal crónica, la vía intracolónica en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa y las vías intratecal e intraventricular para el tratamiento de la meningitis. La administración intramuscular de vancomicina provoca intenso dolor en el punto de inyección, por lo que no se recomienda. (Jiménez 97).

La dosis habitual normal de vancomicina en pacientes con función renal normal es de 500mg cada 6 h ó 1 g cada 12 h. (Bennett 98, Lauzurica 98, Sanford 04, Martindale 03). El intervalo considerado tradicionalmente terapéutico, es de 30-40 µg/mL para

la concentración plasmática máxima (C_{max}) y de 5 a 10 $\mu\text{g/mL}$ para la concentración plasmática mínima (C_{min}) (Jiménez 97, Rotschafer 86) Sin embargo, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina es muy controvertida. Por una parte el valor de C_{max} no ha podido ser correlacionado con la aparición de toxicidad ótica debido, tanto a la falta de audiogramas basales, como al uso concomitante de fármacos ototóxicos (Gendeh 98). Con respecto al C_{min} , se cuestiona tanto el verdadero potencial nefrotóxico de la vancomicina como el valor límite responsable de nefrotoxicidad (Leader 95). En general, se considera que valores de C_p entre 5-10 $\mu\text{g/mL}$, aseguran la efectividad del tratamiento, ya que garantizan niveles 10-20 veces el valor de la CMI de la mayoría de los microorganismos susceptibles a vancomicina (0,2-2 $\mu\text{g/mL}$) y evitan la acumulación del fármaco minimizando el riesgo de toxicidad renal. En infecciones graves especialmente en infecciones por estafilococos se puede alcanzar hasta 15 $\mu\text{g/mL}$.(Reynolds 96).

Tabla 4. Parámetros poblacionales para una población de pacientes adultos críticos comparada con otros que no lo son.

Pacientes adultos críticos (Jiménez 97)	Pacientes no críticos (Power 98)
V_c (L/kg)=0,24(0,04) (16%)	V_c (L/kg)=0,11
Cl_{nr} (mL/min/kg)=0,09(0,11) (111%)	
Cl_r (mL/min/kg)=0,62(0,25) (40%)	Cl_r (mL/min/kg)=1,57
K_{12} (h ⁻¹)=1,21(0,37) (31%)	
K_{21} (h ⁻¹)=0,54(0,53) (99%)	
	$T_{1/2\beta}$ (h)=5,6

Factores fisiopatológicos que alteran la disposición

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales en *adultos críticos* dependen de las características fisiopatológicas de dichos pacientes. En este tipo de pacientes la vancomicina penetra bien en los tejidos, incluyendo el tracto respiratorio inferior, alcanzando concentraciones por encima de la CMI para la mayoría de estafilococos y enterococos. (Power 98).

Los valores medios y la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos poblacionales, correspondientes a una población (n=21 pacientes) adultos críticos se

presentan en la tabla 4. (a la derecha de la tabla, parámetros farmacocinéticos de un grupo de pacientes no críticos).

En pacientes **obesos** mórbidos, el aclaramiento de vancomicina es mayor que en sujetos normales. Sin embargo, cuando se normaliza el aclaramiento en función del peso corporal total, no se aprecian diferencias entre ambos grupos poblacionales. Estos datos sugieren que en pacientes obesos mórbidos la dosis en mg/kg se basará en el peso corporal total y los intervalos de dosificación serán más cortos. (Leader 95).

En la **insuficiencia renal** se produce un progresivo aumento de la semivida biológica y una reducción del aclaramiento total de vancomicina a medida que aquella se agrava mientras que el volumen de distribución en estado estacionario no se modifica (Rotschafer 86). La interpretación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina en pacientes con insuficiencia renal (IR), presenta problemas debido a la falta de precisión de los ensayos que se utilizan habitualmente para su determinación. En efecto, los métodos para la determinación de la concentración plasmática que utilizan anticuerpos policlonales proporcionan valores superiores a los determinados mediante ensayos que utilizan anticuerpos monoclonales. Ello es debido a la interferencia que produce el reconocimiento por anticuerpos policlonales de un producto de degradación de vancomicina que se acumula en paciente con IR denominado “producto de degradación cristalina” o CPD-1, que carece de acción farmacológica y que puede representar entre el 10-40% de la concentración plasmática determinada. (Smith 98, Li 95, Demotes-Mainard 94, Morishige 96, Azzazy 98, Adamezyk 98, Smith 99)

En pacientes con insuficiencia renal sometidos a técnicas de **depuración extrarrenal**, se ha considerado despreciable el aclaramiento de vancomicina por los dializadores, asumiendo que dosis de 15mg/kg cada 7 a 10 días (Drugs 05), producen concentraciones séricas adecuadas en pacientes anéfricos sometidos a diálisis convencional con membrana de cuprofano. La introducción de los dializadores de alto flujo con membrana de poliamida, poliacrilonitrilo, o polisulfona producen sin embargo, un rápido aclaramiento de moléculas de alto peso molecular

(25-50% en las concentraciones plasmáticas de vancomicina) (Mueller 96, Mever 95, Martindale 03). Así la semivida de eliminación intradialítica con este tipo de membranas es del orden de 4,7 h, durante las cuales se eliminan 243 mg de vancomicina, (Touchette 95) por lo que sería necesario suplementar cada diálisis con 250 mg aproximadamente para mantener la concentración en plasma por encima de 12 mcg/ml. Otros autores (Sanford 04) proponen un suplemento de 1g/4-7 días en aquellos pacientes que reciben hemodiálisis.

En pacientes sometidos a **hemofiltración continua** se produce un rápido aclaramiento en las concentraciones plasmáticas de vancomicina (hasta un 50% del aclaramiento corporal total), siendo la semivida de eliminación de la vancomicina en condiciones de hemofiltración continua de 56.3h. Para estos pacientes se recomienda una dosis de 7.5 mg/kg/12h mientras dure el periodo de hemofiltración, siendo necesaria la monitorización de los niveles plasmáticos para ajustar el régimen de dosificación a cada paciente (Bressolle 94). En cualquier caso, la variación del aclaramiento del fármaco depende además de otros factores propios de la membrana del dializador tales como superficie, la velocidad de flujo de la solución de diálisis y del plasma y de la duración de la diálisis. Por otra parte, ajustar la dosificación en función de la concentración plasmática determinada inmediatamente tras la hemodiálisis puede resultar en una acumulación del antibiótico debido a la redistribución desde tejido periférico hacia plasma. Para soslayar el sesgo que produce rebote, se recomienda la extracción del C_{min} tras 2 a 3 h postdiálisis.

En grandes **quemados** la filtración glomerular y la secreción tubular están aumentadas, mientras que la vida media está disminuida, por lo que se requieren dosis más altas (hasta un 78% mayores) y monitorización intensiva (Jaehde 95)

En un grupo de pacientes con **fibrosis quística** se ha observado una vida media de 5.6 ± 2.3 h, un volumen de distribución de 0.58 ± 0.15 L y una aclaración corporal total de 5.46 ± 1.13 L/h7kg. (Touw 98)

Los **ancianos** con función renal normal presentan una semivida de eliminación en fase β más prolongada que los adultos jóvenes con función renal normal, de manera que la población geriátrica requiere intervalos posológicos más prolongados que la

población no geriátrica; habitualmente de 1g /24h (Drugs 05). Además los pacientes geriátricos presentan volúmenes de distribución mayores. Por otra parte, la relación Cl_{cr}/Cl_{vanco} en pacientes ancianos es superior a la de pacientes no geriátricos. (Matzke 86).

En general, los *prematuros* de edad gestacional igual o inferior a 32 semanas presentan menor aclaramiento de vancomicina, debido a una menor capacidad de filtración glomerular. Se acepta que, a medida que aumenta la edad gestacional, el volumen de distribución y el aclaramiento aumentan (Rodvold 97). En pacientes *pediátricos*, la semivida de eliminación en fase beta de vancomicina se relaciona con la edad postnatal, debido a la progresiva maduración de los sistemas de eliminación. Ya que la población pediátrica presenta un mayor porcentaje de agua que los adultos, el volumen de distribución es relativamente mayor que en los adultos (0.54-0.96 L/kg). La unión a proteínas plasmáticas es de un 50-60% y entre un 7-21% del fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica cuando las meninges se encuentran inflamadas (Butler 94).

La *duración del tratamiento*, parece contribuir a la reducción del aclaramiento de vancomicina en pacientes, transcurridos 10 días de tratamiento (Pou 96).

En la tabla 5 se muestran los cambios en los parámetros farmacocinéticos en grupos especiales de pacientes.

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos en grupos especiales de pacientes.

Situación fisiopatológica	CLr (ml/min/kg)	t ½ (h)	Upp (%)	Vd (L/kg)	Referencia
Adultos normales	1.6	6	50-55	0.39-0.47	Jiménez 97 Mesna 05
Ancianos		↑	↓	↑	Matzke 86 Grandison 00
Obesos	↑				Drugs 05 Leader 95
Fibrosis quística	≅	≅	≅		Touw 98
Insuficiencia Renal	↓	↑	↑	≅	Lam 97 Tamargo 02
Quemados	↑	↓			Jaehde 95
Prematuros	↓			↓	Rodvold 97
Niños		↓	↑	↑	Butler 94
Pacientes críticos	↓			↑	Jimenez 97

CLr: aclaramiento renal, T ½: vida media, Upp: unión a proteínas plasmáticas. Vd: volumen de distribución, ≅: pequeños cambios.

Criterios de monitorización de las concentraciones plasmáticas.

El modelo farmacocinético habitualmente utilizado para el cálculo y ajuste individual de dosis es el bicompartimental lineal con administración en el compartimento central. No obstante, algunos autores sugieren realizar los ajustes posológicos a partir del modelo monocompartimental (Jiménez 97).

Aunque existe cierta controversia a la hora de monitorizar concentraciones plasmáticas existen situaciones especiales en las que parece estar justificada la monitorización (Jiménez 97)

1. Pacientes con función renal disminuida o inestable
2. Pacientes con altas CMI (>1 mg/L). para el microorganismo aislado.
3. Pacientes en tratamiento con aminoglucósidos u otros fármacos potencialmente nefrotóxicos y situaciones clínicas susceptibles de producir nefrotoxicidad.

4. Pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarenal.
5. Pacientes geriátricos (>60 años).
6. Pacientes con modificaciones del volumen del fluido extracelular y/o del aclaramiento de vancomicina: en particular quemados, adictos a drogas por vía parenteral, pacientes críticos, obesos y pacientes con neoplasia hematológica.
7. Pacientes con infecciones del sistema nervioso central que reciben dosis mayores a las habituales.
8. Neonatos.
9. Pacientes con más de 10 días de tratamiento.
10. Pacientes con insuficiencia hepática.

1.6. CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS.

La selección del tratamiento y el diseño del régimen posológico idóneo para la resolución de un proceso infeccioso dependen, además de la concentración mínima inhibitoria del agente causal, del lugar de la infección, de la valoración de la aparición de resistencias y de la relación entre éstos factores y el perfil farmacocinético del antibiótico.

Los dos principios farmacodinámicos a considerar en el diseño de un régimen posológico con vancomicina son: el efecto postantibiótico (EPA) y el tiempo de relación entre muerte bacteriana y concentración del antibiótico.

El efecto postantibiótico (EPA), se define como la propiedad que presentan determinados antibióticos de inhibir el crecimiento bacteriano cuando estos antibióticos dejan de estar presentes en el medio. La vancomicina presenta un EPA de duración intermedia (1.5-3h) frente a MRSA y MSSA y *S. Faecalis* (Zhandel 94).

Estudios *in vitro* han demostrado que los antibióticos glicopeptídicos, al igual que los betalactámicos, muestran escasa actividad bactericida concentración dependiente. Se presume que el parámetro $T > CMI$, es decir, el tiempo que la concentración plasmática se encuentra por encima de la CMI es el que garantiza la eficacia del antibiótico (Hyatt 95).

Toxicidad y efectos secundarios.**Transtornos digestivos.**

La vancomicina puede originar náuseas cuando se administra por vía oral para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa y rara vez por vía intravenosa.

Transtornos hematológicos.

Se han descrito leucopenia, granulocitopenia, eosinofilia y raramente trombocitopenia (Howard 97). La neutropenia, que revierte rápidamente al suspender el tratamiento, se ha observado en casos de pacientes después de más de 7 días de tratamiento o que han recibido una dosis total de más de 25 g de vancomicina. Aunque no se ha establecido una relación directa de la vancomicina con la presencia de agranulocitosis, se han descrito algunos casos en pacientes en tratamiento con éste fármaco. (Drugs 05).

Alteraciones de la función renal.

La vancomicina ha provocado, ocasionalmente, cuadros nefrotóxicos, generalmente reversibles. Aunque se han comunicado casos mortales en tratamientos prolongados, dosificaciones elevadas o en sujetos con insuficiencia renal previa, la experiencia acumulada no permite establecer definitivamente la relación causa-efecto entre su administración y una toxicidad grave.

En algunos enfermos el daño renal se pone de manifiesto por la elevación transitoria de la urea, la aparición de cilindruria, albuminuria, hematuria, oliguria y la probable existencia de depósitos renales del antibiótico. Todas estas manifestaciones son raras en sujetos con función renal normal. (Dámaso 90, Drugs 05).

También se ha asociado la vancomicina con nefritis intersticial (Wai 98).

Otros factores que aumentan el riesgo de nefrotoxicidad se resumen en la tabla 6 (Drugs 05, Jiménez 97).

Tabla 6. Factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad

Frecuentes	Poco probables
C _{min} > 10 mg/mL Terapia prolongada > 21 días Tratamiento simultáneo con aminoglucósidos Pacientes geriátricos	C _{max} > 40 mg/mL Varones Cirugía vascular subdiafrámica Creatinina sérica basal elevada Insuficiencia hepática Peritonitis Neutropenia Furosemida

Alteraciones neurológicas.

La concentración plasmática elevada de vancomicina se ha relacionado con un efecto ototóxico a nivel de la porción coclear del VIII par craneal, originando sordera que puede ser transitoria y recuperable o progresiva y permanente, después de suspendido el tratamiento, y puede estar precedida por zumbido de oídos. La sordera parece que ocurre sólo en presencia de niveles del orden de los 80-100 mcg/ml. (Drugs 05)

También se han descrito casos de neuropatía periférica. (Drugs 05)

Intolerancia local.

La vancomicina no puede administrarse por vía intramuscular por ser muy dolorosa y producir necrosis tisular. En su empleo intravenoso se puede presentar tromboflebitis química irritativa cuya incidencia disminuye rotando los lugares de inyección, y aumentando la dilución del antibiótico en solución salina isotónica o suero glucosado al 5% e incrementando el tiempo de perfusión nunca inferior a 60 minutos. Se observará con frecuencia el sitio de aplicación, pues el extravasado de la solución produce dolor y necrosis local. (Damaso 90, Martindale 03, Drugs 05)

Otros efectos secundarios.

La vancomicina particularmente cuando la infusión intravenosa es muy rápida (10-20 minutos) puede producir la aparición del llamado “síndrome del hombre rojo”, integrado por prurito, sensación de bochorno en cara, cuello y parte alta del

torso, urticaria, dolor y espasmo de la musculatura torácica y paravertebral, e hipotensión, que puede remedar un infarto de miocardio. Estos efectos, que parecen deberse a una disminución brusca de la tensión arterial sistólica consecutiva al efecto inotrópico negativo y vasodilatador producido por la liberación brusca de histamina, disminuyen cuando se interrumpe la infusión. Puede también acelerarse su desaparición con antihistamínicos. En la mayoría de los enfermos, puede evitarse si el fármaco se administra lentamente (Drugs 05, Martindale 03, Polk 98). También se ha descrito algún caso de “síndrome del hombre rojo” tras la administración de vancomicina vía oral. (Bergeron 94).

Se han descrito casos de peritonitis química, en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), a los cuales se les había administrado vancomicina vía intraperitoneal. Esta peritonitis está asociada a fiebre, y fuerte dolor abdominal que desaparece cuando se deja de administrar la vancomicina por esta vía (Drugs 05).

Reacciones alérgicas.

En enfermos tratados con vancomicina se han citado erupciones urticariformes o máculo-exantemáticas, inflamación de mucosas, sensibilización cutánea, fiebre, escalofríos, eosinofilia, necrosis epidérmica tóxica y “shock” anafiláctico. Muchas de estas reacciones son ahora, una vez que se ha conseguido purificar más su fabricación, menos frecuentes que en los primeros años de su utilización. Probablemente se debían más a las impurezas contenidas en los primeros lotes y no a una verdadera sensibilización del antibiótico.(Dámaso 90)

Efectos teratogénicos.

Aunque no se dispone de datos concretos de efectos teratógenos de la vancomicina sobre el feto humano, el hecho de que atraviese la barrera placentaria y dada su potencial oto y nefrotoxicidad, desaconsejan su empleo en mujer gestante. Descrito como categoría C de la FDA (Sanford 04).

1.7. INDICACIONES CLÍNICAS.

De acuerdo con el centro estadounidense de control y prevención de enfermedades (CDC), y debido al rápido incremento en los últimos años de resistencias a la vancomicina mediadas por el enterococo, la vancomicina debe restringir su uso a aquellas infecciones severas por gram (+) en enfermos en los que ha fracasado el tratamiento con betalactámicos, son alérgicos a ellos o sufren infecciones por cepas resistentes a ellos.

También se recomienda su uso en: (Drugs 05)

- La profilaxis de pacientes con alto riesgo de endocarditis bacteriana.
- El tratamiento de la colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos que no responde al tratamiento con metronidazol.
- La profilaxis en cirugía mayor que implique el implante de prótesis.
- La prevención de la enfermedad perinatal producida por estreptococo grupo B.(como alternativa a la Penicilina G)

El CDC indica que el uso de la vancomicina como tratamiento de elección es controvertido en las siguientes situaciones:

- Profilaxis en pacientes que reciben diálisis peritoneal y hemodiálisis.
- Profilaxis de infecciones por catéter.
- Profilaxis en neonatos de muy bajo peso.
- Terapia empírica en pacientes con neutropenia febril, a menos que haya evidencia que existe infección con gram(+).(Drugs 05)
- Profilaxis de rutina en cirugía general.

1.8. VÍAS Y RITMO DE ADMINISTRACIÓN.

Administración parenteral

Debe, emplearse, exclusivamente, la vía intravenosa, con la siguiente pauta:

Adultos: 0.5g/ 6 horas o 1g/ 12 horas (Bennett 98, Lauzurica 98). Otros autores recomiendan dosificar por kg de peso: 15mg/kg/12h (Sanford 04, Mesna 05).

Niños: 40 mg/kg/día repartidos en 2-4 horas (en caso de meningitis 60 mg/kg/día) (Mesna 05).

Administración en el lugar de acción

Intestinal:

Adultos: 500 mg por vía oral, 4 veces al día con intervalos de 6 horas.

Niños: de 20-40 mg/kg/día siguiendo la misma pauta del adulto.

Intratecal:

En el adulto, se recomienda una dosis de 5-10 mg/ 48-72h (Sanford 04).

Intraperitoneal:

Adultos: 15-30mg/kg cada 5-7 días (Piraino 05).

Oftálmica:

Dosis tópica: Concentración: 20mg/ml. En el adulto 1-2 gotas/4-6 horas. En infecciones graves se puede administrar hasta 1 gota/hora.

Dosis intravítrea: 1mg (volumen total 0.1-0.2ml) (Mesna 05).

1.9. DOSIFICACIÓN EN INSUFICIENCIA RENAL.

En la tabla 7 se expone la pauta de administración de la vancomicina en diferentes grados de alteración de la función renal.

Tabla 7. Pautas para la administración de vancomicina en insuficiencia renal. (Sanford 04)

<i>Intervalo, en horas, entre las dosis de mantenimiento después de la primera dosis normal (1g/12h)</i>		
CLcr:50-90 ml/min	CLcr:10-49 ml/min	CLcr< 10 ml/min
12h	24-96h	4-7d

CLcr: aclaramiento de creatinina, h; horas, d: días

1.10. INTERACCIONES.

Interacciones bacteriológicas.

Desde el punto de vista bacteriológico, en términos generales, la vancomicina puede ser sinérgica con los aminoglucósidos frente a estafilococo y estreptococos. Sin embargo, es poco recomendable en clínica dada la potencial nefrotoxicidad de ambos. La combinación de vancomicina con la penicilina es antagónica frente al enterococo. Asociada con la rifampicina, se observa sinergia frente a *Staphylococcus epidermidis* y antagonismo o indiferencia frente a *Staphylococcus aureus*. (Dámaso 90).

Interacciones farmacológicas.

Vancomicina-Warfarina:

El uso simultáneo de ambos fármacos puede incrementar el riesgo de hemorragias. (Angaran 87). El mecanismo por el cual se produce la interacción es desconocido, pero en pacientes con terapia anticoagulante con warfarina debe ajustarse la dosis de esta cuando la vancomicina se añade al tratamiento. (Stockley 02)

Vancomicina (vancomicina hcl)-Metformina:

El uso simultáneo de ambos fármacos puede incrementar el riesgo de acidosis láctica.

En pacientes en tratamiento con metformina y medicaciones catiónicas deben monitorizarse los niveles de glucosa ya que se reduce el aclaramiento de metformina. (Product Information: Glucophage® 99).

Vancomicina-Aminoglucósidos:

El uso simultáneo de la vancomicina y los aminoglucósidos puede producir nefrotoxicidad. Debe monitorizarse frecuentemente la función renal en los pacientes

en tratamiento concomitante con dichos fármacos. El posible mecanismo es por adición del efecto nefrotóxico de ambos. (Goetz 93, Pauly 90, Stockley 02).

Vancomicina-Succinilcolina:

El uso simultáneo de ambos fármacos puede producir un aumento del bloqueo neuromuscular. Se desconoce el mecanismo de acción, pero se ha descrito un caso en que la vancomicina incrementó la acción de la succinilcolina siendo necesaria la ventilación por parálisis respiratoria (Albrecht 93, Stockley 02).

Vancomicina-Rapacuronio

El uso concomitante de ambos fármacos puede producir un aumento del bloqueo neuromuscular. Se desconoce el mecanismo de acción, pero de deben ajustar las dosis del rapacuronio cuando se utiliza simultáneamente con la vancomicina. (Product Information: Raplon(TM) 99).

La vancomicina también interacciona (Stockley 02) con otros fármacos, tales como:

- Anfotericina B
- Bacitracina
- Colestiramina
- Cisplatino
- Colestipol
- Colistina
- Dobutamina
- Dopamina
- Ac Etacrinico
- Furosemida
- Indometacina

- Kerotolaco
- Nifedipino
- Piperacilina/Tazobactam
- Polymixina B
- Suxametonio
- Vecuronio
- Viomycina
- Warfarina
- Zidovudina.

2. DIÁLISIS PERITONEAL.

2.1. INSUFICIENCIA RENAL.

Se entiende por insuficiencia renal aguda el cese brusco y prolongado de la actividad renal, con el trastorno consiguiente en la formación de orina y en la regulación del medio interno, que se manifiesta por un síndrome grave de oligoanuria, hiperazotemia y desequilibrios humorales y hemodinámicos (Net 99, Suárez 99).

Se denomina insuficiencia renal crónica (IRC) al fallo de las funciones del riñón, gradual, progresivo y fatal cuando se abandona a su propia evolución.

Los desórdenes que van a condicionar la IRC son los siguientes: (Acedo 98, Tejedor 98).

- a) Pérdida de la función excretora: los productos nitrogenados de desecho derivados del catabolismo proteico son eliminados en condiciones normales por el riñón. En la IRC estos metabolitos se acumulan en el plasma y en los tejidos, proporcionalmente a la reducción de la masa de nefronas funcionantes. Esta disminución explica la mayoría de las alteraciones bioquímicas y clínicas secundarias al síndrome urémico.
- b) Pérdida de la regulación hidroelectrolítica: cuando la filtración glomerular es inferior a 10 ml/min, la ingestión excesiva de líquido suele condicionar la expansión del agua total del organismo. Igualmente la eliminación de sodio

estará disminuida y el potasio aumentará en el líquido extracelular pudiendo ocasionar hiperkaliemia.

c) Pérdida de las funciones endocrinas y metabólicas: la disminución de las funciones endocrinas en la IRC avanzada da lugar principalmente a los siguientes trastornos:

- 1.- Déficit en la producción o activación de la eritropoyetina.
- 2.-Disminución de la síntesis de 1,25-dihidroxi vit. D, metabolito necesario para la reabsorción intestinal del calcio y fósforo y para la mineralización del hueso.
- 3.- Hipertensión arterial difícilmente controlable por hiperproducción de renina.

Entre el comienzo de la enfermedad renal y la presentación de los primeros síntomas transcurre generalmente un largo periodo de tiempo. Los síntomas no suelen ser apreciables hasta que se ha perdido un 80-90%, por lo que el paciente, a menudo, no advierte la enfermedad hasta que se ha producido una insuficiencia renal grave (Montoro 02). Aunque los síntomas son variados, son frecuentes la fatiga mental y física, la inapetencia y el estado nauseoso. Avanzado el proceso, el organismo entero acusa las consecuencias y todos los sistemas y aparatos manifiestan el profundo trastorno tóxico, siendo particularmente característicos los signos cutáneos y mucosos, los síntomas nerviosos, digestivos y hematológicos (Acedo 98).

En general, el tratamiento de la IRC tiene dos vertientes bien diferenciadas sobre la base de la funcionalidad renal y el grado de diuresis. Si el filtrado glomerular es superior a 30 ml/min se limitará a un tratamiento conservador con control de la hipertensión arterial, mantenimiento de equilibrio hidroelectrolítico, junto con aportes calóricos suficientes. Cuando el filtrado glomerular es inferior a 30 ml/min, las reglas dietéticas, el control del equilibrio ácido-base, el tratamiento de la hipertensión y de las alteraciones cardiovasculares, el control de la anemia, el tratamiento de los trastornos fosfocálcicos, el tratamiento de las afecciones intercurrentes, así como la depuración extrarrenal, tienen que tenerse siempre muy presentes antes de que la vida del paciente esté en peligro (Montoro 02). La historia natural de la IRC viene resumida de manera gráfica en la tabla 9. El tratamiento de la

IRC consiste en el control de todas estas alteraciones (desde la elevación del fósforo sérico hasta la expansión del volumen extracelular y el edema agudo de pulmón), a fin de minimizar los efectos desfavorables de la uremia sobre el paciente, bien sea de modo conservador mediante el aporte adecuado de líquidos, la restricción de proteínas en la dieta y los controles periódicos de electrolitos (Na, K, Ca, P), o bien mediante la depuración extrarenal, cuyo fin es mantener el balance hidroelectrolítico y la excreción de sustancias del metabolismo nitrogenado que el riñón no puede efectuar. Esto se consigue gracias a un intercambio discontinuo de solutos a favor de un gradiente de concentración.

En la tabla 8 se muestra la clasificación propuesta por la Sociedad española de nefrología (SEN) de los diferentes estadios de funcionalismo renal. (www.senefro.org)

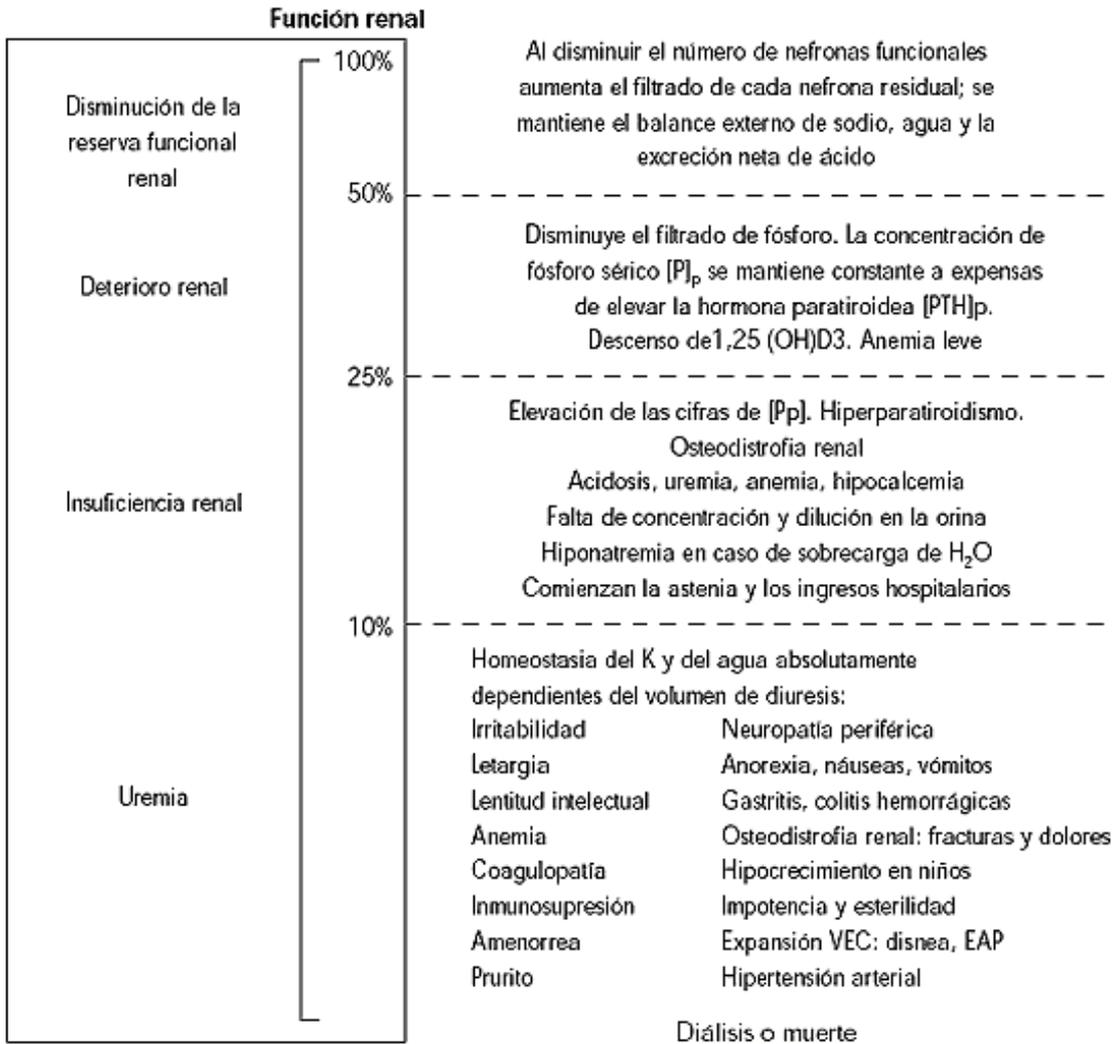
Tabla.8 Clasificación propuesta por la SEN

Estadio	Descripción	FG	Daño renal
Normal	Riesgo aumentado	≥ 90 con factores de riesgo ERC	
1	Daño renal con FG normal o ↑	≥ 90	Albuminuria, proteinuria, hematuria
2	Daño renal con FG normal o ↓	60-89	Albuminuria, proteinuria, hematuria
3	“	30-59	Insuficiencia renal crónica
4	Severa ↓ FG	15-29	Insuficiencia renal temprana Insuficiencia renal crónica Insuficiencia renal avanzada Pre-ERC terminal
5	Fallo renal	≤ 15 (o diálisis)	Insuficiencia renal, uremia, enfermedad renal terminal

FG en ml/min/1,73 m². ERC definida como FG<60 o daño renal de ≥ 3 meses

Tabla 9. Historia natural de la Insuficiencia Renal Crónica

(Normas de Actuación Clínica de la Sociedad Española de Nefrología) (Perez 05).

**Historia natural de la insuficiencia renal crónica.**

P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea; ODR: osteodistrofia renal; VEC: volumen extracelular; EAP: edema agudo de pulmón.

2.2 INCIDENCIA Y PREVALENCIA.

La incidencia y prevalencia de la IRC en sus diferentes estadios no ha sido nunca bien establecida, debido a las dificultades que plantea su diagnóstico en la población asintomática.

La descripción clásica de la epidemiología de la IRC se ha restringido a la información sobre la IRC terminal en tratamiento renal sustitutivo procedente de los registros de diálisis y trasplante. Sucesivos informes del *United States Renal Data System* (USRDS) han documentado un aumento de la incidencia y prevalencia de IRC terminal en Estados Unidos en las últimas dos décadas. La incidencia actual se sitúa en los varones en 404 casos por millón de población y en las mujeres en 280 casos por millón de población. Se estima que la prevalencia de IRC terminal en tratamiento sustitutivo puede duplicarse en la década presente. En Europa, donde la incidencia de IRC es claramente inferior a la de Estados Unidos, se ha detectado un incremento anual cercano al 5% de pacientes en diálisis o con un trasplante renal. En nuestro país la incidencia de IRC en tratamiento sustitutivo se sitúa en 126 casos por millón de población, observándose también la especial repercusión de la edad avanzada, la HTA, la enfermedad vascular y la diabetes (Soriano 04). Sin embargo, la epidemiología de estadios anteriores de IRC ha sido menos estudiada. El análisis de la tercera edición de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (Garland 03) describió que la prevalencia de la IRC en población adulta no institucionalizada en Estados Unidos fue del 11%, estimándose que por cada caso de IRC Terminal puede haber 100 individuos con IRC en estadios anteriores.

La prevalencia de IRC en España está en estudio en la actualidad. Estudios preliminares y análisis *post hoc* de bases de datos poblacionales indican que la prevalencia de IRC estadios 3, 4 y 5 (función renal < 60 ml/min/1,73 m²) puede estar, según el método utilizado para la estimación de la función renal, entre el 7,5% y el 17,8% en el conjunto de la población adulta y puede alcanzar cifras del 45% en ancianos (Soriano 04). En la Tabla 10 se exponen los datos básicos de estos estudios.

Tabla 10. Prevalencia de la enfermedad renal crónica referidas en España.

Datos principales de los estudios sobre prevalencia de la enfermedad renal crónica en España				
Primer autor, año	N	Características básicas del estudio	Prevalencia (%) de FG < 60ml/min/1.73m ²	Prevalencia (%) de ClCr < 60ml/min
Otero 2003	1059	Estudio en Ourense Población general mayor de 18 años	13.1	17.8
Simal 2004	476	Análisis del estudio Hortera en Valladolid Población general mayor de 14 años	7.5	8.5
Gorostidi 2004	343	Estudio en Asturias Población general mayor de 60 años	18.4	30.7

ClCr, aclaración de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault; FG, filtrado glomerular estimado por la fórmula abreviada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

2.3. UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL.

La insuficiencia renal conlleva una serie de circunstancias que condicionan un comportamiento de los fármacos distinto del que tiene lugar cuando se administran a individuos con una función renal normal. Esto tiene lugar, tanto por la alteración de las propiedades farmacocinéticas de los fármacos, como por la diferente respuesta a las acciones farmacodinámicas de los mismos.

En los pacientes con función renal disminuida, los fármacos que son eliminados por excreción renal presentan una prolongada semivida plasmática. Esto conlleva, si no se modifica la dosis, la acumulación sistémica del fármaco o de sus metabolitos activos, con la consiguiente aparición de fenómenos de toxicidad. A todo ello se suman los hechos de que, como ya se ha indicado anteriormente, algunos fármacos pueden agravar la afectación renal y de que los mismos riñones presentan una mayor susceptibilidad a los efectos nefrotóxicos de los medicamentos. Por otra parte, las técnicas de depuración extrarrenal también pueden influir en el comportamiento de los medicamentos.

En el paciente con insuficiencia renal es necesario modificar las dosis con el fin de evitar la aparición de efectos tóxicos. Esto es de particular importancia en fármacos con un índice terapéutico estrecho y que son excretados principalmente por vía renal. La modificación de la dosis puede hacerse mediante la disminución de la misma, manteniendo la frecuencia de administración normal o, a la inversa, manteniendo la

dosis y reduciendo la frecuencia de administración, valorando en cada caso la posible trascendencia de cada una de las alternativas.

Por otra parte, es necesario tener en cuenta que, en los casos que la semivida se alarga, es necesario que trascorra un mayor periodo de tiempo para que las concentraciones plasmáticas alcancen el estado de equilibrio tras la administración de dosis repetidas. Por lo tanto, en situaciones en las que se ha seleccionado la alternativa de reducir la dosis manteniendo la frecuencia normal de administración y se trate de fármacos por ejemplo, antibióticos, con los que es necesario alcanzar una concentración determinada para obtener el efecto deseado, se debe administrar una dosis inicial igual a la que recibiría un paciente con función renal normal.

El procedimiento ideal para ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal es la monitorización de las concentraciones plasmáticas del fármaco en cuestión, sobre todo para aquellos que presentan un estrecho índice terapéutico. Sin embargo, no siempre es posible disponer de este recurso, por lo que es útil recurrir a los numerosos monogramas y tablas que existen para la dosificación de fármacos en la insuficiencia renal.

En caso de utilizar cualquiera de estas dos últimas posibilidades deben tenerse en cuenta sus limitaciones, de manera que los datos obtenidos deben ser considerados orientativos y, en ningún caso, podrán sustituir a la monitorización de las concentraciones plasmáticas. En este sentido, la amplia variabilidad interindividual en cuanto a los mecanismos de eliminación compensatorios, la existencia de otras patologías, la administración concomitante de otros fármacos, una edad avanzada, etc., deben también ser tomadas en consideración. Por otra parte, la dosis de mantenimiento para un paciente concreto variará en la medida que lo haga el funcionalismo renal, aunque estos cambios no tengan una traducción inmediata en cuanto a la concentración de creatinina y, por tanto, sean difíciles de detectar con prontitud. En cualquier caso debe controlarse siempre la posible aparición de efectos tóxicos (Montoro 02).

La enfermedad renal, además, puede afectar no solo a la filtración glomerular de los medicamentos sino a otras propiedades farmacocinéticas; dependiendo del tipo de

enfermedad renal las alteraciones pueden afectar a la biodisponibilidad, el volumen de distribución y el metabolismo.

2.3.1. ALTERACIONES FARMACOCINÉTICAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL.

Una dosis más pequeña administrada menos frecuentemente es a menudo, la práctica clínica de rutina cuando se prescribe a pacientes con insuficiencia renal un medicamento que tarda mucho tiempo en eliminarse por el riñón. Sin embargo, el deterioro renal puede cambiar la relación entre la dosis de medicamento administrada y su efecto de diferentes modos. La reducción de la excreción renal no es el único cambio en la disposición del medicamento que se observa en pacientes con insuficiencia renal. Pueden aparecer cambios en la biodisponibilidad oral, en la distribución, en la unión a proteínas y tejidos, y en el metabolismo hepático, como ya se ha señalado más arriba. Además, un cambio en la sensibilidad al medicamento puede cambiar la respuesta farmacológica o tóxica para una concentración sérica de medicamento específica. Por tanto, el ajuste de la dosis en la insuficiencia renal no estará simplemente basado en una reducción de la filtración glomerular. (Mir, 97; Tamargo 02).

La **absorción** de fármacos puede estar alterada en pacientes con enfermedades renales como resultado en cambios en el tiempo de vaciado gástrico y cambios en el pH gástrico, así como por la presencia de edema intestinal. Los pacientes con enfermedad renal pueden tener diversas causas para prolongar el tiempo de vaciado gástrico, retrasando la absorción de los fármacos en el intestino delgado. Por ejemplo, en el caso del calcio, al reducirse la formación de metabolitos activos de la vitamina D, la absorción intestinal, disminuye. (Tamargo 02).

Otra de las condiciones fisiopatológicas que pueden prolongar el tiempo de vaciado gástrico incluyen las peritonitis, que pueden disminuir el peristaltismo intestinal. Además, los pacientes con insuficiencia renal tienen aumentada en sangre la cantidad de nitrógeno ureico, este puede convertirse en amoniaco por la ureasa gástrica,

produciéndose un incremento del pH gástrico. Por tanto, los medicamentos que tengan una absorción dependiente del pH pueden sufrir cambios en su **biodisponibilidad**. En otros casos, como por ejemplo, el propranolol, aumenta su biodisponibilidad porque la insuficiencia renal disminuye el efecto de primer paso (Tamargo 02).

La **distribución** se ve afectada en pacientes con insuficiencia renal por pequeños cambios en el volumen de distribución, que pueden surgir de la retención de fluidos o de los cambios en la unión en a proteínas plasmáticas o tisulares. La disminución de la unión a proteínas plasmáticas de los fármacos ácidos que se observa en pacientes con insuficiencia renal puede ser causada por diversos factores (Lam 97):

- Hipoalbuminemia asociada a uremia y síndrome nefrótico.
- Acumulación de sustancias endógenas y/o metabolitos.
- Alteración en la estructura de los lugares de unión a la albúmina con una disminución de la afinidad a los lugares de unión para los fármacos ácidos.

El **metabolismo** de los fármacos en pacientes con insuficiencia renal se ve afectado principalmente para aquellos que están relacionados con el metabolismo del Calcitriol. Además, el riñón es uno de los lugares principales de degradación de insulina. En la enfermedad renal severa se reduce su degradación y las dosis de insulina pueden precisar una reducción. En general, hay dos procesos a considerar:

1. En la insuficiencia renal NO se alteran los mecanismos de oxidación y conjugación hepática.
2. En la insuficiencia renal SI se afectan los mecanismos de:
 - Reducción (Cortisol)
 - Acetilación (Isoniazida)
 - Hidrólisis (insulina, procaína)

2.3.2. DIÁLISIS Y FARMACOCINÉTICA EN LA INSUFICIENCIA RENAL.

Un elevado número de pacientes con Enfermedad Renal Terminal sometidos a diferentes tipos de terapia renal sustitutiva también reciben diversos fármacos. Es importante conocer si estos medicamentos son eliminados por los diversos procedimientos de diálisis.

La DPCA utiliza el principio de la ósmosis y la difusión para la transferencia de medicamentos y solutos desde la sangre a través de la membrana peritoneal al líquido dializador en la cavidad peritoneal. Los factores que afectan a la cantidad de fármaco eliminado en la diálisis peritoneal incluyen la velocidad del flujo sanguíneo peritoneal, la velocidad del flujo del dializante, el tiempo de permanencia y el número de recambios. Algunas revisiones analizan el efecto de la DPCA en la farmacocinética de los medicamentos; sin embargo, la mayoría de los estudios plantean el efecto de la peritonitis en el aclaramiento durante la DPCA (Olivares 98) ya que la absorción peritoneal parece estar aumentada en caso de peritonitis. (Taylor 96). Algunos autores señalan que en caso de peritonitis la absorción peritoneal de vancomicina se incrementa desde un 50% a un 90%. (Piraino 05)

2.4. DIÁLISIS PERITONEAL.

La diálisis peritoneal es un sistema de depuración extrarenal utilizado para extraer del organismo toxinas, sales en concentraciones anormalmente altas y sustancias tales como uratos, fosfatos, creatinina y urea. Su nombre deriva del uso del peritoneo como membrana semipermeable. Durante la diálisis, la cavidad peritoneal se usa como depósito para la solución depuradora (dializante), que absorbe los desechos tóxicos de la sangre. Esto se logra mediante un proceso de difusión a través de los numerosos poros que permiten el paso de moléculas pequeñas.

Al final de la década de los setenta Popovich y Moncrief desarrollaron una manera novedosa de afrontar el tratamiento de la insuficiencia renal crónica mediante el uso

de diálisis peritoneal. Esta novedad consistía en dejar dializante en la cavidad peritoneal durante las 24 h del día, 7 días a la semana. El dializante se drena y reemplaza varias veces al día. Una vez efectuado cada recambio, el paciente está en libertad de realizar actividades diarias normales, es decir, es “ambulatorio” de ahí el nombre adoptado por dicha técnica.

Se ha demostrado que, para mantener un nivel aceptable de concentración de urea en la sangre, es necesario equilibrar aproximadamente 10 litros de dializante con los fluidos del cuerpo. Se obtendrán unos 2 litros por ósmosis, lo que requiere que unos 8 litros sean infundidos en la cavidad peritoneal. El volumen de una infusión normal es de 2 litros, lo que significa que se necesita un total de cuatro recambios por día, que el paciente distribuye normalmente cada 4 horas durante el día y 8 horas por la noche (Mir 97, Bailie 92 A).

Indicaciones de la diálisis peritoneal.

La diálisis peritoneal constituye una alternativa plenamente consolidada en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Sus resultados globales, especialmente en cuanto a supervivencia, son comparables a los de la hemodiálisis. La diálisis peritoneal es una opción indispensable dentro de la oferta terapéutica a los pacientes que inicien tratamiento sustitutivo renal.

La indicación de modalidad de diálisis tiene una vertiente médica y otra personal y sociofamiliar. También, el estilo de vida, la actitud y las posibilidades del paciente constituyen un determinante esencial para asignar uno u otro tipo de diálisis. En este sentido la elección informada y razonada por parte del paciente debe ser el elemento fundamental de decisión.

Dentro de las razones médicas, la presencia de enfermedades cardíacas graves es el motivo que más a menudo aconseja la diálisis peritoneal. En general, es el tratamiento de elección en aquellas situaciones en las que es previsible una mala tolerancia a oscilaciones de la precarga, con desarrollo de insuficiencia cardíaca en presencia de sobrecargas de volumen moderadas, y de inestabilidad ante una ultrafiltración rápida. También los pacientes con antecedentes conocidos o de alto

riesgo previsible de arritmias graves son candidatos preferentes a diálisis peritoneal. (Olivares 98).

Contraindicaciones.

La diálisis peritoneal es un tratamiento que utiliza un acceso artificial (catéter peritoneal), pero se vale de un soporte (cavidad abdominal) y de una membrana (peritoneo) biológicos y, por tanto, insustituibles. Es un tratamiento realizado básicamente en el entorno domiciliario, y que precisa autodiálisis, entendida esta como la realizada por el propio paciente o algún familiar. La negativa del paciente, su incapacidad para realizar autodiálisis, un entorno o régimen de vida inestables y la falta de compromiso con las responsabilidades inherentes a un tratamiento domiciliario, constituyen contraindicaciones absolutas para la diálisis peritoneal.

La diálisis peritoneal genera una serie de efectos secundarios que provocan dificultades a grupos concretos de pacientes. Así, el aumento de presión abdominal generado por la perfusión de líquido de diálisis y sus efectos metabólicos y nutricionales adversos son muy importantes en este sentido y condicionan un cierto grado de contraindicación en pacientes con malnutrición grave.

La diálisis peritoneal es una modalidad de tratamiento de relativa baja eficacia, cuando se compara con la hemodiálisis. En consecuencia, aquellos pacientes en los que se prevé una alta necesidad dialítica son mejores candidatos a hemodiálisis (Olivares 98).

2.5. PERITONITIS.

La implantación de un catéter en la cavidad peritoneal entraña un riesgo de infección, por la existencia de una puerta de entrada de posibles agentes infecciosos y por la disminución de los mecanismos de defensa celular y humoral ligados a la presencia de un cuerpo extraño (Fenton 84, Gokal 82, McIntyre 87). El término peritonitis representa un síndrome de respuesta inflamatoria local, cuya causa más

frecuente es la infección. Este síndrome es un análogo intrabdominal del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Generalizada (Rangel 05) cuyo origen puede ser:

- Cutáneo: los gérmenes saprófitos, habitualmente presentes a nivel de la epidermis, pueden originar la aparición de procesos infecciosos.

- Endógeno: causada por gérmenes que se encuentran en el organismo y pueden acceder a la cavidad peritoneal por vía sanguínea, por vía genitourinaria o bien por vía digestiva.

- Exógeno: los microorganismos presentes en el ambiente, pueden penetrar accidentalmente al peritoneo al efectuar las manipulaciones asociadas al proceso de diálisis.

La peritonitis, es decir, la inflamación de la membrana peritoneal, esta generalmente caracterizada por fiebre, fuerte dolor abdominal y a veces nauseas, vómitos y diarrea. El diagnóstico de la peritonitis es fácil; suele bastar para ello la inspección de la bolsa que recoge la solución drenada. Mientras que una irritación de la membrana peritoneal puede o no causar turbidez en la solución, la infección siempre la causa. Por tanto, la presencia de turbidez conduce a la indicación de un cultivo microbiológico, para identificar el o los microorganismos causantes de la infección. La presencia de al menos dos de los signos anteriores diagnosticaría una peritonitis (Rangel 05).

La incidencia de la peritonitis varía ampliamente entre centros y oscila desde un episodio cada 24 meses a un episodio por paciente cada 60 meses de diálisis. Cuando el paciente no se atiende adecuadamente, el índice de peritonitis es más alto, lo que condiciona incidencias de peritonitis-paciente-mes de 1/14.7. (Rangel 05).

El riesgo de peritonitis parece estar influenciado por la edad, raza, estatus económico y nivel de educación. Como cabe esperar, el riesgo de desarrollar peritonitis en un paciente sometido a DPCA aumenta con el paso del tiempo. Al cabo de 24 meses de terapia, el riesgo de sufrir un episodio de peritonitis alcanza al 78% de los pacientes. En pacientes sometidos a DPCA, la peritonitis es causada la mayoría de las veces por un sólo microorganismo patógeno, usualmente un coco Gram(+), que puede ser aislado a partir de la flora microbiológica normal de la piel del individuo o bien a

partir del tracto respiratorio alto (Rangel 05). A este respecto, la presentación y curso de la peritonitis asociada a DPCA difiere considerablemente de la presentación y curso de la peritonitis severa que caracteriza a la perforación intestinal, una infección polimicrobiana en la que están implicadas bacterias Gram(-) y bacilos anaerobios. Aproximadamente un 70% de los microorganismos causantes de peritonitis en pacientes en DPCA son cocos Gram(+). Entre *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* suman el 54% de los microorganismos aislados (Horton 90, Rangel 05).

Los microorganismos Gram (-) causan el 25% de los casos, y los hongos, los microorganismos anaerobios y las micobacterias suman aproximadamente el 5% (Peterson 87).

Prevención.

Debe empezar desde la implantación del catéter. La administración de antibióticos profilácticamente en el momento de la implantación ha demostrado disminuir el riesgo de infección (Piraino 05). También se deben evitar torsiones y tirones en el postoperatorio hasta que el catéter este fijo, para posteriormente pasar a la limpieza diaria del orificio, mediante clorhexidina o povidona yodada (Piraino 05). No se recomiendan baños públicos.

Existen numerosos protocolos para prevenir las infecciones, en concreto para la prevención de una posible infección por *Staphylococcus aureus*; por ejemplo, la aplicación diaria de una pomada de mupirocina ó de gentamicina (Bernardini 05) alrededor del orificio de salida. Se ha observado que los portadores nasales de *Staphylococcus aureus* tienen una mayor incidencia de infecciones del orificio de salida (Olivares 98).

Consideraciones farmacoterapéuticas.

Los antimicrobianos han sido administrados a pacientes en DPCA por vía i.v., i.p. y oral, en una gran variedad de esquemas posológicos, no habiéndose probado que un régimen en concreto sea superior. Consecuentemente, la terapia para tratar las peritonitis asociadas a la DPCA no ha sido estandarizada.

Dado que la peritonitis asociada a DPCA es una infección localizada, la instilación intraperitoneal de antimicrobianos se utiliza como la vía preferente de tratamiento. La terapia sistémica por vía i.v. Suele reservarse para las peritonitis causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, peritonitis por hongos y en los casos de perforación intestinal.

La Tabla 11 (Sanford 04, Piraino 05) recoge algunos esquemas de tratamiento para la peritonitis asociada a la DPCA.

Tabla 11. Esquema de tratamiento para la peritonitis asociada a la DPCA.

Fármaco	Dosis intermitente (1 vez al día)		Dosis continua (por litro de líquido)	
	Anúrico <100ml/día	No anúrico >100ml/día	Anúrico <100ml/día	No anúrico >100ml/día
Gentamicina	0.6mg/kg	Elevar dosis 25%	DM 8mg	Elevar dosis 25%
Cefazolina	15mg/kg	20mg/kg	DC 500mg, DM 125mg	DC 500mg, elevar dosis 25%
Ceftazidima	1000-1500mg	No hay datos	DC 250mg, DM 125mg	No hay datos
Ampicilina	250-500mg po c/12h	No hay datos	250-500 mg po c/12h	No hay datos
Ciprofloxacino	500 mg po c/12h	No hay datos	DC 50mg, DM 25mg	No hay datos
Vancomicina	15-30 mg/kg c/5-7 días	Elevar dosis 25%	DM 30-50 mg/l	Elevar dosis 25%
Metronidazol	250 mg po c/12h	No hay datos	250 mg po c/12h	No hay datos
Anfotericina B	No aplicable	No aplicable	DM 1.5mg	No aplicable
Fluconazol	200mg/día	No hay datos	200 mg/día	No hay datos
Itraconazol	100 mg c/12h	100mg C/12h	100 mg c/12h	100mg c/12h
Ampicilina/Sulba	2g c/12h	No hay datos	DC 1g, DM 100mg	No hay datos
TMX/SMX (cotrimoxazol)	320/1600 mg po c/1-2 días	No hay datos	DC 320/1600 mg po DM 80/400 mg/día po	No hay datos

DM: Dosis de mantenimiento. DC: Dosis de carga. Todas las dosis son por vía intraperitoneal, salvo indicación en contrario

Se han publicado varios estudios farmacocinéticos de antimicrobianos en pacientes sometidos a DPCA. Las recomendaciones posológicas para el tratamiento de las peritonitis asociadas a DPCA se fundamentan, por lo general, en datos derivados de estudios farmacocinéticos sobre pacientes no infectados. Los efectos exactos de la inflamación del peritoneo en el transporte de fármacos permanece mal definido, aunque las peritonitis parecen inducir alteraciones de permeabilidad en el peritoneo (Rubin 83, Taylor 96) del paciente que podrían modificar los parámetros farmacocinéticos de los antimicrobianos.

Retirada del catéter peritoneal.

Las indicaciones de retirada del catéter son:

- Transplante renal funcionante.
- Peritonitis recurrentes.
- Infecciones crónicas del orificio.
- Peritonitis fúngicas
- Catéter malfuncionante.

Y, si no responden al tratamiento, la persistencia de peritonitis producidas por micobacterias y las infecciones múltiples (Piraino 05).

2.5.1. TERAPIA EMPÍRICA.

La elección de la terapia inicial antibiótica para la peritonitis asociada a la DPCA se basa en los resultados de la tinción de Gram del dializante, en la severidad de la presentación clínica y en la sospecha de patógenos determinados. Además de iniciar la terapia antibiótica, ante un dializado turbio y dolor abdominal o fiebre deben procesarse muestras de dializante para el cultivo y antibiograma.

Si se identifican por la tinción microorganismos G (+), es apropiado establecer una terapia con un solo antibiótico, la vancomicina o una cefalosporina de 3ª generación (Piraino 05).

Si la tinción revela microorganismos G (-), la terapia será un aminoglucósido o una cefalosporina de 3ª generación (Piraino 05), aunque es razonable mantener una cobertura frente a las G (+) hasta disponer de los resultados del cultivo. En cualquier caso, la identificación de un único microorganismo por tinción de Gram no excluye la presencia de otros patógenos y justifica una minuciosa monitorización clínica del paciente.

Las recomendaciones de la sociedad internacional de diálisis peritoneal (Piraino 05) para la terapia de las peritonitis asociadas a DPCA se basan en las técnicas utilizadas para el diagnóstico microbiológico de las peritonitis y tienen en cuenta las

poblaciones de microorganismos que con mayor frecuencia son responsables de estos procesos infecciosos. De forma resumida son las siguientes (Piraino 05):

I) Terapia empírica basada en la tinción de Gram:

- *Microorganismos Gram positivos.*

Vancomicina i.p. 15-30 mg/ Kg en la primera bolsa de 2L, con un tiempo de permanencia de 6 horas.

- *Microorganismos Gram negativos.*

Vancomicina i.p. 15-30 mg/ Kg + Gentamicina i.p. 0.6 mg/ Kg en la primera bolsa de 2L, con un tiempo de 6 horas de permanencia; continuando la terapia con 4-8 mg/L i.p. de Gentamicina en cada recambio.

- *No microorganismo.*

Igual que el anterior.

II) Terapia basada en los cultivos:

- *Peritonitis sin crecimiento bacteriano.*

Vancomicina i.p. 30 mg/Kg en la primera bolsa con 6 horas de permanencia seguida de una segunda dosis el día quinto o séptimo añadiendo Gentamicina i.p. 0.6 mg/ Kg en la primera bolsa seguida de una dosis de 4-8 mg/L en cada bolsa durante 10 días.

- *Peritonitis producidas por Gram (+).*

Estafilococos.

Vancomicina 15-30 mg/Kg i.p. en la primera bolsa de 2L, con un tiempo de permanencia de 6 horas, y una segunda dosis el día quinto ó septimo.

Si el estafilococo es resistente a vancomicina el tratamiento adecuado es Quinupristina/dalfopristina 25mg/L, en bolsas alternas, junto con dos dosis intravenosas de 500mg.

Enterococo y Estreptococos.

Ampicilina i.p. 125mg/L en cada recambio. También se puede añadir un aminoglucósido (dosis única intraperitoneal de 20mg/L).

• *Peritonitis producidas por Gram (-).*

Gentamicina i.p. 0.6 mg/Kg i.p. en la primera bolsa, seguidos de 4-8mg/L i.p. en cada recambio durante 14 días.

• *Peritonitis producidas por Micobacterias.*

El tratamiento de la peritonitis producida por *M. Tuberculosis* debe iniciarse con cuatro fármacos: Rifampicina, isoniazida, pirazinamida y ofloxacino (el etambutol no se recomienda porque tiene un elevado riesgo de producir neuritis óptica en pacientes con enfermedad renal terminal). La rifampicina es preferible que se administre via i.p. El tratamiento con pirazinamida y ofloxacino debe suspenderse a los tres meses; El tratamiento con rifampicina y isoniazida debe continuar un total de doce meses. La piridoxina (50-100mg/día) debe añadirse para prevenir la neurotoxicidad inducida por isoniazida.

• *Patógenos múltiples.*

La terapia de elección es el metronidazol 250mg cada 12 horas i.v., en combinación con ampicilina i.p. 125mg/L en cada recambio y ceftazidima (1000-1500mg ip /24horas) o un aminoglucósido en las dosis recomendadas.

Si es necesario retirar el catéter la terapia se debe continuar por vía intravenosa.

• *Peritonitis fúngicas.*

Se debe proceder a la retirada inmediata del catéter.

Administrar dosis crecientes de Anfotericina B, 1mg i.v. como dosis de prueba seguida de 10 mg i.v. el primer día y, a continuación, 30 mg i.v. cada día durante los días posteriores a la retirada del catéter en combinación con flucitosina. Caspofungina, fluconazol o voriconazol pueden sustituir a la anfotericina B una vez se haya identificado la especie y su concentración mínima inhibitoria.

III) Duración de la terapia.

La sociedad internacional de diálisis peritoneal (Piraino 05) recomienda como mínimo una duración de dos semanas, tres para las infecciones graves.

En peritonitis producidas por estafilococos coagulasa negativo y peritonitis con cultivos negativos la terapia se debe continuar al menos una semana después de que el líquido sea claro y nunca menos de 14 días.

En pacientes con peritonitis producida por *S. aureus*, gram negativos, o enterococo la infección es habitualmente más severa y la terapia debe continuarse al menos 3 semanas.

2.5.1.2. CONSECUENCIA DE LA TERAPIA EMPÍRICA.

El tratamiento empírico de la peritonitis con vancomicina va dirigido al tratamiento de la infección por los patógenos gram (+). En las tablas 12 a 16 se presentan los microorganismos aislados en los pacientes sometidos a DPCA en el Hospital General de Castellón (HGCS) que sufrieron una peritonitis entre los años 2001-2005.

Tabla 12. Microorganismos aislados en pacientes sometidos a DPCA en el HGCS. Año 2001.

PACIENTES EN DPCA	35
PERITONITIS	12
Esteril	25%
Streptococo	8.3% viridians
Stafilococos	25%(16.7% aureus, 8.3% epidermidis)
Pseudomonas aeuroginosa	16.7%
Sch. Coli	8.3%
Corynebacterium	8.3%
Kleibsiella pneumoniae	8.3%

Tabla 13. Microorganismos aislados en pacientes sometidos a DPCA en el HGCS. Año 2002.

PACIENTES EN DPCA	33
PERITONITIS	10
Esteril	30%
Streptococo	10%, (viridians)
Stafilococos	20% (10% epidermidis, 10% lugdunensis)
Pseudomonas aeruginosa	20%
Sch. Coli	10%
Sacaromices cerisiae	10%

Tabla 14. Microorganismos aislados en pacientes sometidos a DPCA en el HGCS. Año 2003.

PACIENTES EN DPCA	35
PERITONITIS	14
Esteril	21.4%
Streptococos	7.1% (viridians)
Stafilococos	35.6% (7.1% aureus, 21.4% epidermidis warneri 7.1%)
Gram -	7.1%
Sch. Coli	7.1%
Corynebacterium	7.1%
Enterococo amnigenus	7.1%
Fungica	7.1%

Tabla 15. Microorganismos aislados en pacientes sometidos a DPCA en el HGCS. Año 2004.

PACIENTES EN DPCA	34
PERITONITIS	22
Acinetobacter Inoffi	4.6%
Streptococo	13.6% (4.5% viridians)
Stafilococos	59.1% (18.2% aureus, 9.1% saprofiticus, 4.6% warneri, 27.3% epidermidis)
Pseudomonas oryzihabitans	4.6%
Sch. Coli + klebsiella oxitoca	4.6%
Corynebacterium	4.6%
Candida	4.6%
Streptococo bovis+ Sch. coli	4.6%

Tabla 16. Microorganismos aislados en pacientes sometidos a DPCA en el HGCS. Año 2005

PACIENTES EN DPCA	35
PERITONITIS	22
Esteril	13.6%
Stafilococos	68.2% (27.3%aureus, 40.9%epidermidis)
Sch. Coli	4.6%
Corynebacterium	9.1%
Candida dublidensis	4.6%

Como se puede observar en la tabla 17, resumen de los 5 años, el 62.1% de los microorganismos aislados son sensibles a la vancomicina, el 14,7% son peritonitis catalogadas como “estériles”, es decir no se ha aislado ningún microorganismo, con lo cual habría que aplicar una terapia empírica que incluyera también una cobertura para gram(+). El 18.3% de los microorganismos aislados son gram (-), estos no son sensibles a la vacomicina, pero con la terapia empírica aplicada en el HGCS que incluye la ceftacidima en su protocolo, estos microorganismos estarían cubiertos. Un 4.9% son peritonitis fúngicas en las cuales, desgraciadamente, además de modificar el tratamiento habría que realizar una retirada del catéter, tal y como recomiendan las guías clínicas (Piraino 05).

Tabla 17. Microorganismos aislados en pacientes sometidos a DPCA en el HGCS. Total 5 Años.

TOTAL GERMENES AISLADOS PERITONITIS	82
Estériles : 14.7%	
Streptococos : 6.1%	
Viridians 4.9%	
Bovis 1.2%	
Stafilococos: 48.7%	
Aureus 15.9%	
Saprofiticus 2.4%	
Warneri 1.2%	
Epidermidis 26.8%	
Lugdinensis 1.2%	
Pseudomonas : 6.1%	
Aeurogenosa 4.9%	
Oryzihabitans 1.2%	
Scherichia Coli : 7.3%	
Corynebacterium : 6.1%	
Kleibsella : 2.4%	
Pneumoniae 1.2%	
Oxitoca 1.2%	
Sacaromices cereisae 1.2%	
Enterococo amnigenus 1.2%	
Acinetobacter 1.2%	
Candida + otros hongos:3.7%	
Otros Gram negativos 1.3%	

Estos resultados son muy similares a los encontrados en el registro de Levante (Castellón, Valencia, Murcia, Alicante, Albacete y Cuenca) de diálisis peritoneal del año 2003. En este registro se refleja que, en 491 pacientes tratados con diálisis peritoneal durante ese año, ocurrieron 140 episodios de peritonitis, de los cuales el 50% fueron causadas por microorganismos gram (+), el 16% por Gram (-), el 25% fueron peritonitis “estériles”, el 4% mixtas y el 5% fúngicas. La distribución de los microorganismos se presenta en las tablas 18 y 19.

Tabla 18. Distribución de los microorganismos aislados registro levante año 2003. Dentro de los Gram+: 70 casos.

Epidermidis	34.3%
Streptococo	34.3%
Otros streptococo coagulasa -	18.6%
Stafilococcus aureus	4.3%
Enterococo	4.3%
Corynebacterium	2.8%
Micrococcus	1.4%

Tabla 19. Distribución de los microorganismos aislados registro levante año 2003. Dentro de los Gram - : 23 casos.

S. coli	26.1%
Pseudomonas	17.4%
Proteus	17.4%
Klebsiella	13%
Enterobacter	8.7%
Otros	17.8%

2.5.2. TERAPIA CON VANCOMICINA.

2.5.2.1. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LA VACOMICINA EN PACIENTES CON DISTINTOS GRADOS DE FUNCIÓN RENAL.

En la tabla 20 se presentan los parámetros farmacocinéticos obtenidos por distintos autores para la vancomicina en pacientes con diferentes grados de función renal, así como la dosis administrada y la vía de administración utilizada. Igualmente en la tabla 21 se presentan los parámetros farmacocinéticos para la vancomicina en pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarenal (hemodiálisis y hemofiltración).

2.5.2.2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LA VANCOMICINA EN PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL.

En la tabla 22 se presentan los parámetros farmacocinéticos obtenidos por distintos autores para la vancomicina en pacientes sometidos a DP, así como la dosis administrada y la vía de administración utilizada.

En la tabla 23 se presentan las dosis y vía de administración utilizada por diversos autores para la terapia empírica con vancomicina así como los tiempos de muestreo y concentraciones plasmáticas y/o peritoneales obtenidas en estos estudios.

2.5.2.3. TÉCNICAS ANALÍTICAS.

En la tabla 24 se muestran las técnicas analíticas utilizadas para determinar vancomicina tanto en suero como en líquido peritoneal. La inmunofluorescencia polarizada (Abbott Laboratories TDX®) es una técnica que está perfectamente validada para la medida de concentraciones de vancomicina en suero, pero no en líquido peritoneal. En las determinaciones de la concentración de vancomicina en líquido peritoneal realizadas por Bastani y Fernández (Bastani 87, Fernández 99), no se hace mención si la técnica analítica ha sido adaptada para determinar el fármaco en este fluido biológico.

3. ESTABILIDAD Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA EN EL DIALIZADO PERITONEAL.

Cuando se utiliza la vía de administración i.p., la estabilidad y la actividad de los antimicrobianos en el dializado peritoneal son consideraciones importantes. Las soluciones dializantes contienen varios electrolitos y elevadas concentraciones de glucosa y son moderadamente ácidas. Es posible que uno o más de estos factores provoquen una degradación del fármaco o una reducción de su actividad

antimicrobiana. Además, cuando se requiere una actividad simultánea frente a G (+) y a G (-), la combinación de antimicrobianos en el dializante puede afectar a su estabilidad y actividad.

3.1. ESTABILIDAD DE LA COMBINACIÓN VANCOMICINA + CEFTACIDIMA EN EL DIALIZADO PERITONEAL.

Una de las terapias empíricas más aceptadas para el tratamiento inicial de la peritonitis, que ha demostrado ser altamente efectiva y de toxicidad mínima (Gray 85), es la combinación de vancomicina y ceftacidima en administración intraperitoneal. Es necesario conocer la estabilidad de estos fármacos en las soluciones de diálisis, que contienen variadas concentraciones de glucosa, un pH ácido y una gran variedad de electrolitos (que pueden promover la degradación de los fármacos), para establecer unas pautas de preparación y/o conservación de éstas drogas en las soluciones de diálisis.

Algunos autores ya han estudiado la estabilidad de éstos fármacos. Así, se ha descrito la incompatibilidad de la Ceftacidima más Vancomicina al pasar ambos fármacos en Y posiblemente debido a la presencia de bicarbonato en el preparado comercial de ceftacidima ya que la vancomicina HCL tiene un bajo PH y puede causar incompatibilidad física con otros fármacos, especialmente aquellos con un PH alcalino (Cairns 87). No obstante, la dilución a la que se someten ambos fármacos al ser introducidos en las bolsas para diálisis cambian obviamente las condiciones fisico-químicas. Un estudio microbiológico presentado por Drake et al. (90) establece que la vancomicina a concentraciones de alrededor de 30 mg/L, sola y en combinación con gentamicina y tobramicina es estable a temperatura ambiente y a 4ª al menos durante 48h. Los mismos autores estudiaron la estabilidad a 37ª para concentraciones de vancomicina de alrededor 1000 mg /L similares a las utilizadas en el presente estudio de administración intraperitoneal. Sin embargo, el estudio sólo se llevó a cabo, durante 8 horas, tiempo durante el cual los antibióticos permanecieron estables. Existen estudios de estabilidad en soluciones de diálisis

peritoneal de ceftacidima más teicoplanina, glicopéptido de similar espectro que la vancomicina y muy relacionado estructuralmente con ésta. En estos estudios se mantienen ambos antibióticos solos y en combinación en unas condiciones similares a las que se pueden presentar en la práctica diaria: mantienen al antibiótico en un caso durante 24 horas a 25ª y en otro 7 días a 4º para luego someterlo a una temperatura de 37ª durante 8 horas, encontrándose que sólo permanecen estables en el caso de 7 días a 4º y luego a 37º durante 8 horas (Manduru 96).

También se ha estudiado la estabilidad de ambos fármacos a concentraciones del orden de 50 µg/ml para la vancomicina y de 100 µg/ml para la ceftacidima, observándose una estabilidad de 24 horas en soluciones de concentración de glucosa de 1.5% a 4º (Vaughan 94). Uno de los estudios de la estabilidad de ambos fármacos más ajustado a las concentraciones utilizadas para el tratamiento de la peritonitis en diálisis peritoneal, en cuanto a que utiliza concentraciones elevadas de ambos fármacos, 1000mg/L para la vancomicina y 500mg/L para la ceftacidima, es el presentado por Stamatakis et al. (Stamatakis 99). Estos autores estudian la estabilidad de ambos fármacos en bolsas para diálisis peritoneal (Viaflex de laboratorios Baxter®) de concentraciones de glucosa de 1.5% y de 4.5% a 4y 24ª durante 24h y a 37ª durante 12 horas observándose una estabilidad de ambos fármacos de más del 90% durante el periodo de estudio. Las soluciones utilizadas en los estudios de Drake, Manduru, Vaughan, y Stamatakis, pertenecen todas a los laboratorios Baxter®. Las bolsas utilizadas en el presente estudio están fabricadas por los laboratorios Fresenius®. Las concentraciones de glucosa en las bolsas ensayadas fueron 1.5% y 2.25%; en un estudio previo durante un periodo de tiempo más prolongado (48 horas) a 3 temperaturas (4, 24 y 37º). Los resultados de este estudio de estabilidad (Montañés 00) muestran que ninguno de los dos fármacos tiene pérdidas de concentración superiores al 10% tanto a 4º como a 24º durante las 48 horas del estudio. No sucede lo mismo a 37º, ya que la concentración de ambos fármacos sólo permanece estable durante las primeras 12 horas, como ya evidenciaron otros autores (Stamatakis 99). Tras 48 horas, para la ceftacidima que sufre una degradación de alrededor del 50% de su concentración inicial, aparece en

la lectura de los cromatogramas un compuesto adicional posiblemente producto de degradación hidrolítica de la ceftacídima (Rius 88, Pipkin 86, Escolano 88). Además se observa que el T90 para la Ceftacídima a 37^a y a 40^a es muy próximo al tiempo que este fármaco permanece en la cavidad intraperitoneal donde, además, en caso de infección al estar colonizada por bacterias se puede acelerar el proceso de degradación de este antibiótico.

Tabla 20. Parámetros farmacocinéticos en pacientes con distintos grados de función renal.

Pacientes	Dosis	Ruta	T _{1/2} (h)	Vd (L/kg)	Cl (ml/min)	Referencia
IR (anuria)	1 g	i.v.	180	-	-	Cunha 81
ERT	500mg/7días	i.v.	121.3±8.2	1±0.12	7±0.7	Tan 90
ERT	1g	i.v.	131±46.7	0.92±0.24	1.67±0.83	Gonzalez-Martin 96
Clcr >60ml/min	8-30mg/kg	i.v.	9.1	0.7-0.9	62.7	Matzke 84
Clcr =60-10ml/min	8-30mg/kg	i.v.	32.3	0.7-0.9	28.3	Matzke 84
Clcr <10ml/min	8-30mg/kg	i.v.	146.7	0.7-0.9	4.87	Matzke 84
Clcr >70ml/min	6.2-20mg/kg/12h	i.v.	5.2±2.6	0.5±0.26	98.4	Rodvold 88
Clcr =70-40ml/min	6.2-20mg/kg/12h	i.v.	10.5±3.6	0.59±0.39	52.6±17.7	Rodvold 88
Clcr =39-10ml/min	6.2-20mg/kg/12h	i.v.	19.9±10.2	0.64±0.22	31.3±14.9	Rodvold 88

Tabla 21. Parámetros farmacocinéticos de la vancomicina en pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarenal (Hemodiálisis y hemofiltración).

Pacientes	Dosis	Ruta	T _{1/2} (h)	Vd (L/kg)	Cl (ml/min)	Referencia
Hemodiálisis	500mg-1 g cada 5-9d	i.v.	-	1.05	Clintradiálisis: 0.33 Cl interdiálisis:2.25	Schaedeli 98
Hemodiálisis alto flujo	25mg/kg durante diálisis	i.v.	-	-	Cl intradiálisis 96-158	Foote 98
Hemofiltración Paciente crítico	750mg/12h	i.v.	-	-	Cl intrafiltra:30±6.7 Cl total: 41.7±11.7	Del Dot 04
Hemodiálisis membrana cuprofano	1g (prediálisis)	i.v.	71.5±23 (interdiálisis) 35.9±98 (intradialisis)	-	Cl interdiálisis:5.2±2.1 Cl intradiálisis :9.7±2.7	Torras 92
Hemodiálisis membrana policromo nitrilo	1g(prediálisis)	i.v.	71.5±23 (interdiálisis) 6.1±1.4 (intradialisis)	-	Cl interdiálisis:5.2±2.1 Clintradiálisis :58.4±15.6	Torras 92
Hemodiálisis continua	1g/48h	i.v.	24.7±2.6	0.87±0.07	Cltotal :31±4.6	Davies 92
Hemofiltración continua	7.5mg/kg	i.v.	13.9	0.68±0.09	Cltotal :38.9±4.3	Santre 93
Hemofiltración	-	i.v.	101±1 (interdiálisis)		Clinterfiltra: 66.8±13.6	De Bock 89
Hemodiálisis	-	i.v.	101±1 (interdiálisis)		Clintradiálisis:55.2±18.5	De Bock 89
Hemodiálisis alto flujo	500mg	i.v.	8.72±0.99	0.58±0.12	Cltotal: 37.46±3.2 Cl intradiálisis:20.19±2.3	Kihara 96
Hemodiálisis Paciente crítico (membrana polisulfano F60)	-	i.v.	211±166.8 (interdiálisis) 4.6±0.4 (intradialisis)		Clintradiálisis: 108.5±16.3	Touchette 95
Hemodiálisis Paciente crítico (membrana polisulfano F80)	-	i.v.	162 ±69.8 (interdiálisis) 4.7±1.3 (intradialisis)		Clintradiálisis: 100.6±18.3	Touchette 95
Hemodiálisis	1g+ 500mg/3 semana	i.v.	66±18h	0.71±0.07	6-10±3	Keller 94
Hemofiltración continua	-	i.v.	-	-	28.5±6.4	Macias 92
Hemodiálisis	-	i.v.	-	-	6.02±1.75	Moellering 81

Tabla 22. Parámetros farmacocinéticos de la vancomicina en pacientes sometidos diálisis peritoneal.

Tipo Diálisis	Dosis	Ruta	Peritonitis	T _{1/2} (h)	Vd (L/kg)	Cl (ml/min)	Referencia
DP intermitente	1 y 2g	i.v.	Si	205±62.4	1.07	4.25±0.61	Magera 83
DPCA	10mg/kg	i.v.	Si	90.2±24.2h	0.73±0.07	6.4±1.1	Belvins 84
DPCA	15mg/kg	i.v.	No	91.7±28.1	-	5±1.3	Morse 87 (AACH)
DPCA	30mg/kg	i.p.	No	91.7±28.1	-	5±1.3	Morse 87 (AACH)
DPCA	25mg/kg	i.v.	Si	115±6	1.1±0.1	7.2±0.3	Whitby 87
DP automatizada	15mg/kg	i.v.	Si	Cycler-on: 11.6±5.2 Cycler-off :62.8±33	-	7.4±2.0	Manley 01
DPCA	1g o 15mg/kg	i.p.	Si	-	-	8.5±6.0	Neal 90
DPCA	15mg/kg ó 25mg/L	i.p.	Si	-	0.6±0.46	15.67±5.6	Bailie 92
DPCA	30mg/kg	i.p.	Si	184	1.2±0.3	7±3	Morse 87 (AJKD)
DPCA	1g	i.p.	Si	62.3	-	-	Mounier 85
DP intermitente	1g	i.v.	Si	180	0.69	2.2	Ayus79
DPCA	1g	i.v.	Si	103.9	0.52±0.11	4.09±0.45	Harford 86
DPCA	10mg/kg	i.v.	No	81	-	9.4±1.9	Bunke 83
DPCA	10mg/kg	i.p.	No	66	-	9.4±1.9	Bunke 83
DPCA	30mg/kg	i.p.	Si	90	0.2	4.2	Fernandez 99
DPCA	1g	i.p.	Si	66.9	-	2.4	Pancorbo 82
DP intermitente	1g	i.v.	No	18 (durante diálisis) 79.2 (interdiálisis)	-	-	Nielsen 79

Tabla 23. Terapia con vancomicina, tiempos de muestreo y concentraciones plasmáticas y/o peritoneales obtenidas. Las concentraciones tanto en suero como en dializante vienen expresadas en µg/ml.

Vía (dosis)	M	Tiempos de muestreo										R	
		4h	6h	12h	24h	48h	3d	4d	114h	6d	7d		14d
i.v. (15mg/kg) cada 7 días	S	57.1 (9.3)			19.8 (4.9)		15.4 (3.1)			8.6 (2.7)			Morse 87
	P		5.8 (2.6)	4.3 (1.8)		3.0 (1.4)		2.3 (0.6)					
i.p. (30mg/kg) cada 7 días	S	30.4 (7.2)			21.0 (1.7)		15.0 (3.6)			7.0 (1.2)			
	P		610 (295)	59.2 (73.8)		4.7 (2.5)		3.6 (1.1)					
i.p.(30mg/kg) cada 7 días	S					26.0 (20.0)				15.7 (12.1)			Bastani 87
	P					18.0 (25.0)				8.7 (10.1)			
i.p.(30mg/kg) cada 7 días	S						28.7 (6.6)	13.4 (2.7)					Boyce 88
	P						12.1 (4.2)	4.0 (1.5)					
i.p.(30mg/L)* durante 5 días	S						20.3 (3.3)	21.4 (2.9)					
i.v.(1g)+i.p. (25mg/L) * durante14 días	S				15.2 (1.0)					11.9 (0.6)			Bailie 87
	P				13.8 (0.8)					10.2 (2.0)			
i.p.(1g)+i.p. (25mg/L) * durante14 días	S				15.4 (2.2)					11.2 (1.2)			
	P				19.3 (1.9)					10.0 (3.2)			
	S	36.8 (12.0)				18.0 (6.0)	12.7 (5.0)	12.3 (4.4)					Férez 99
	P	429.0 (81.0)											

Tabla 23. Sigue

Vía (dosis)	M	Tiempos de muestreo										R	
		4h	6h	12h	24h	48h	3d	4d	114h	6d	7d		14d
i.p.(30mg/kg) cada 7 días	S		37 (8)									10 (4)	Morse 87 (AJ)
i.p. 15mg/Kg cada 7 días	S		17 (2.2)										Bailie 92
i.p.1g(dosis única)	S		6.8-24										Neal 90
i.p. 15mg/kg (cada recambio)	S		14-18										
i.p. 10mg/kg	S			6.3									Bunke 83
i.v. 10mg/kg	S			10									

Media (desviación estándar).M: muestra, S: suero, P: dializante, R: referencia, *: en cada recambio.

Tabla 24. Técnicas analíticas utilizadas para determinar vancomicina tanto en suero como en líquido peritoneal.

Vía de administración	Muestra	Técnica	Referencia
i.v.	S	HPLC	Morse 87
	P	HPLC	
i.p.	S	HPLC	Bastani 87
	P	HPLC	
i.p.	S	TDX®	Boyce 88
	P	TDX®	
i.p.	S	TDX®	Bailie 87
	P	TDX®	
i.v.+i.p.	S	Método microbiológico	Fernandez 99
	P	Método microbiológico	
i.p.	S	Método microbiológico	Fernandez 99
	P	Método microbiológico	
i.p.	S	TDX®	Fernandez 99
	P	TDX®	

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución. TDX®: Inmunofluorescencia polarizada. Sistema TDX® de Abbott.

Material y Métodos.

1. TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE VANCOMICINA EN PLASMA Y LÍQUIDO PERITONEAL.

1.2. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA: INMUNOENSAYO DE POLARIZACIÓN FLUORESCENTE. SISTEMA AxSYM®.

La determinación de las concentraciones plasmáticas y en líquido peritoneal de vancomicina se realizó con el analizador de fluorescencia AxSYM®, diseñado por los laboratorios Abbot Diagnostic Division. Se trata de un sistema totalmente automatizado que funciona a temperatura controlada (35 ± 0.5 °C) y en ausencia de luz.

El inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA) combina dos tecnologías para determinar una concentración analítica: el enlace competitivo a las proteínas y la polarización fluorescente.

Esta tecnología se basa en que las moléculas rotan en el líquido y su velocidad de rotación es proporcional al tamaño molecular. La sustancia a analizar no unida rota más rápidamente que el complejo que se forma cuando ella se une al anticuerpo. Por otra parte la luz polarizada vibra en un solo plano y puede ser distinguida de la luz no polarizada por el sistema. La luz polarizada puede usarse para producir una respuesta fluorescente de la sustancia a analizar ligada al trazador. Esta emisión fluorescente también será polarizada. Si el trazador emite luz polarizada en un líquido, la intensidad de luz polarizada detectada estará en relación con la rotación de la molécula, siendo mayor cuanto más lento rote, es decir cuando está unido al anticuerpo.

El sistema emisor emite una luz azul (485 nm) verticalmente polarizada que estimula al fluoróforo, que a su vez emite una luz fluorescente a diferente longitud de onda de la original (525-550 nm). El sistema óptico sólo es capaz de medir la luz que retorna con una polarización vertical y a esta longitud de onda. Las moléculas de trazador unidas rotan más lentamente y emiten una fluorescencia polarizada verticalmente.

Por el contrario, el trazador libre, al girar más rápidamente, emite la fluorescencia con una orientación diferente, no pudiendo ser leída por el sistema óptico.

Existe una relación inversa entre la concentración del fármaco en la muestra del paciente y la cantidad de trazador unido al anticuerpo. Por tanto, con la luz recibida por el receptor óptico del instrumento. Altas lecturas de fluorescencia corresponden a bajas cantidades de analito en la muestra. Por el contrario, bajas lecturas de fluorescencia corresponden a altas concentraciones de fármaco en la muestra del paciente. Este tipo de relación permite obtener resultados muy precisos con concentraciones de fármaco muy bajas. (Manual de uso AxsYm 99)

1.2.1. PRECISIÓN.

De acuerdo a las especificaciones del laboratorio fabricante la precisión se determinó por el mismo según el protocolo EP5-2 del Comité Nacional para Estándares de Laboratorios Clínicos. Se utilizaron controles del ensayo a los que se había añadido 7,0; 35,0 y 75,0 $\mu\text{g/ml}$ de vancomicina. Los resultados de estos estudios tuvieron coeficientes de variación inferiores al 7%. (tabla 25).

Tabla 25. Precisión de la técnica analítica para las distintas concentraciones de los controles del ensayo (7.0, 35.0, 75.0).

Valor esperado (n=80)	Concentración($\mu\text{g/ml}$)		
	7,0	35,0	75,0
Valor medio	7,44	35,23	73,09
DE intra-ensayo	0,32	0,92	2,55
CV intra-ensayo (%)	4,25	2,61	3,49
DE inter-día	0,05	0,30	0,64
CV inter-día (%)	0,63	0,85	0,88
DE total	0,32	1,04	2,97
CV total (%)	4,26	2,94	4,06

DE: desviación estándar. CV: Coeficiente de variación.

1.2.2. EXACTITUD EN LA RECUPERACIÓN.

La recuperación se determinó añadiendo vancomicina a muestras de suero humano y tampón en concentraciones de 5.0; 7.0; 10.0, 25.0, 35.0, 50.0 y 75.0 µg/ml. La concentración de vancomicina se determinó con el ensayo AxSYM® vancomicina II y se calculó el porcentaje de recuperación. Los resultados más importantes se recogen en la tabla 26.

Tabla 26. Exactitud en la recuperación de la técnica analítica. Esta se ha determinado añadiendo vancomicina a muestras de suero humano y tampón en concentraciones de 5.0, 7.0, 10.0, 25.0, 35.0, 50.0 y 75.5, en la tabla se muestran las concentraciones de vancomicina añadidas y las halladas en suero y tampón así como el porcentaje de recuperación.

Concentración añadida (µg/ml)	Concentración en suero (µg/ml)	Concentración en tampón (µg/ml)	Porcentaje recuperación (%)
5,0	5,02	4,76	105,5
7,0	6,94	7,02	98,9
10,0	10,00	10,02	99,8
25,0	24,09	23,06	104,5
35,0	35,27	34,58	102,0
50,0	50,47	48,44	104,2
75,0	77,60	75,33	103,0

Recuperación media: $102,5 \pm 2,5\%$

1.2.3. SENSIBILIDAD.

La sensibilidad del ensayo AxSYM Vancomicina es de 2,00 µg/ml. Esta sensibilidad se define como la concentración mínima que puede distinguirse de cero con un intervalo de confianza del 95%, también llamada límite inferior de cuantificación. Las concentraciones menores a este valor se identifican como bajo límite de cuantificación (BLC).

1.2.4. ESPECIFICIDAD.

La reactividad cruzada con compuestos de estructura química similar o cuyo uso es simultáneo, puede originar problemas o causar una posible interferencia con el ensayo. En este sentido, de acuerdo a las especificaciones del fabricante, en el análisis de reactividad cruzada, el producto 1 de degradación de la vancomicina (CDP-1) en concentraciones de 10, 20 y 50 µg/ml, tiene una reactividad cruzada inferior a la sensibilidad del ensayo en ausencia de vancomicina. Cuando se analiza el CDP-1 en presencia de vancomicina, en las mismas concentraciones indicadas (10-50 µg/ml), la variación en la vancomicina medida es inferior a la sensibilidad del ensayo. El CDP-1 puede acumularse en pacientes con insuficiencia renal.

1.2.5. INTERFERENCIAS.

Los compuestos siguientes, añadidos a suero humano, produjeron una reactividad cruzada inferior al 10%: bilirrubina 20 mg/dl (<5%), hemoglobina 1,0 g/dl (<10%), triglicéridos 2300 mg/dl (<10%), proteínas totales 3.0-10.0 g/dl (<10%).

(Vancomicina información técnica. Abbott Laboratories, 1998)

1.3. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ASXYM PARA DETERMINAR VANCOMICINA EN LÍQUIDO PERITONEAL.

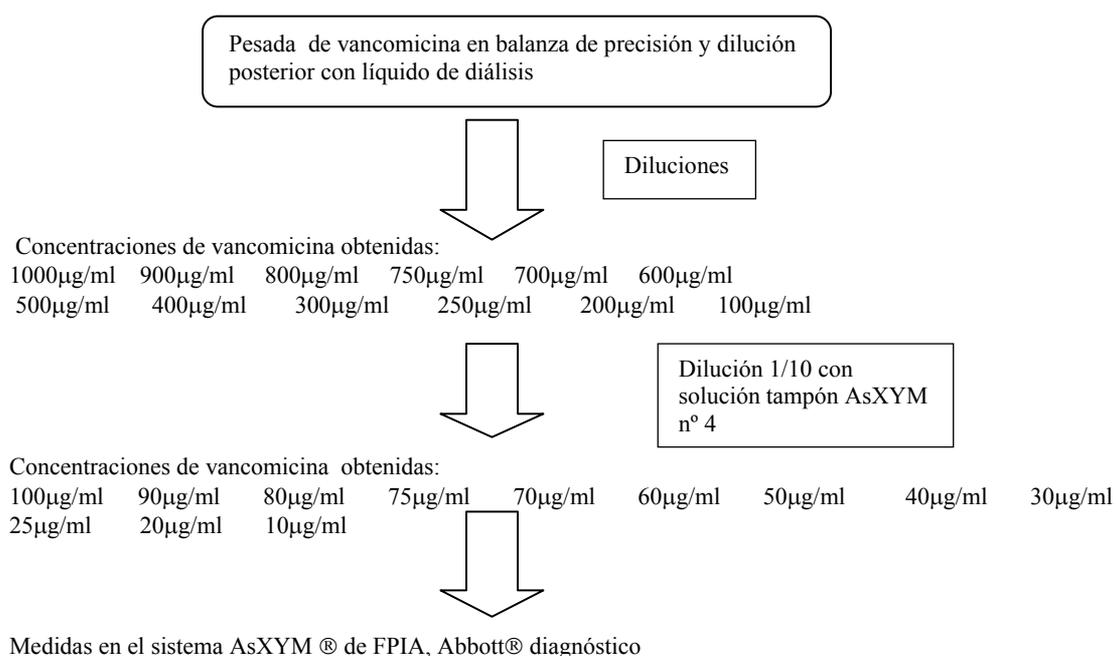
El método utilizado para la valoración de la concentración de la vancomicina en las muestras de suero y de líquido peritoneal ha sido la inmunofluorescencia polarizada utilizando el sistema AXYM® de ABBOTT®.

Esta técnica está perfectamente validada para la medida de concentraciones de vancomicina en suero, pero no en líquido peritoneal además las concentraciones alcanzadas en el líquido peritoneal son muy superiores al intervalo de concentraciones utilizado por esta técnica por lo que fue necesaria una validación de la técnica.

1.3.1. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS.

Se prepararon muestras de distintas concentraciones de Vancomicina (1000-100 mcg/ml) ámbito de concentraciones con el que nos vamos a encontrar cuando determinemos vancomicina en el dializado de los pacientes. Se utilizó como producto Vancomicina de Sigma®, de calidad para análisis (lote: 1184955), que fue pesada mediante balanza de precisión (Adam Equipment. Co. Model nº NA 80) y utilizando como diluyente líquido de diálisis sin antibiótico, (CAPD-2 de laboratorios Fresenius® concentración de glucosa 2.25%). Se utilizaron pipetas (Hight precision micropipetes de Volac®) perfectamente limpias y calibradas mediante medida por pesada en balanza de precisión (Adam Equipment. Co. Model nº NA 80) (r: 0.99). Posteriormente, se realizó una dilución 1/10 de las concentraciones originales, utilizando como diluyente la solución tampón nº 4 AXYM de laboratorios Abbot ®. Cada muestra se preparó por duplicado y se trató de forma independiente. (figura 3).

Figura 3. Esquema de preparación de muestras para el calibrado de la técnica analítica para concentraciones elevadas de vancomicina en líquido de diálisis peritoneal.



1.3.2. LINEALIDAD.

Tras la valoración analítica del fármaco por duplicado se efectúa un análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados. El coeficiente de correlación (r) es representativo de la dependencia lineal entre las concentraciones experimentales y las concentraciones reales. Con objeto de determinar si estas rectas tienen o no ordenada en el origen, se han comparado las ecuaciones con y sin ordenada en el origen mediante el criterio F de Snedecor. (descrito en el apartado 5 de Material y Métodos).

2. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio prospectivo de la farmacocinética de la vancomicina por vía intraperitoneal en dos cohortes de pacientes con peritonitis, incluidos en un programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA) para el tratamiento de su enfermedad renal terminal.

La primera cohorte de pacientes recibe la terapia estándar de vancomicina de 2 gramos cada 168 horas que se utiliza en el Servicio de Nefrología del Hospital General de Castellón. La toma de muestras de sangre y líquido peritoneal planificada en este grupo de pacientes permitirá establecer el modelo farmacocinético de la vancomicina administrada por vía intraperitoneal (IP) y diseñar un esquema de monitorización de vancomicina en la práctica clínica.

La segunda cohorte de pacientes recibirá asimismo la terapia estándar de vancomicina de 2 gramos cada 168 horas que se utiliza en el Servicio de Nefrología del Hospital General de Castellón. La toma de muestras de sangre y líquido peritoneal permitirá validar el esquema de monitorización de vancomicina en la práctica clínica.

El estudio ha sido aprobado por el comité ético y de Investigación Clínica del Hospital General de Castellón. En el anexo 1. se presenta el protocolo del estudio aprobado.

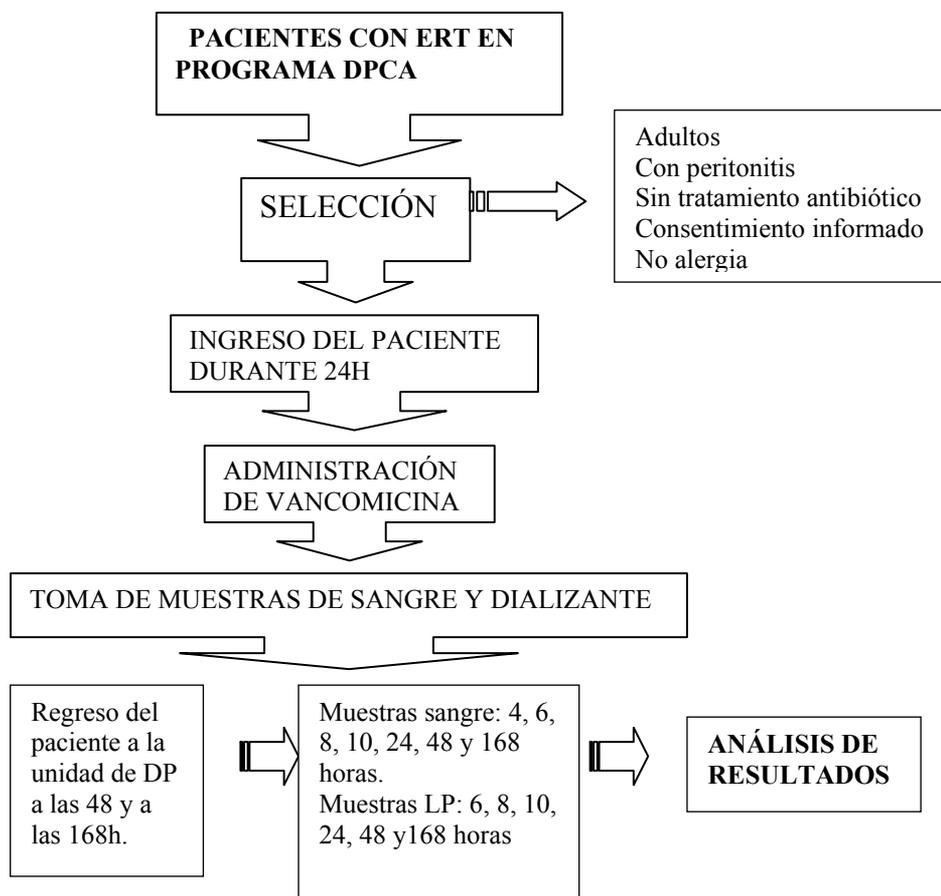
Los criterios de inclusión de pacientes fueron los siguientes:

- Pacientes sometidos a DPCA.
- Pacientes de ambos sexos con edad comprendida entre 18 y 75 años.
- Presencia de signos y/o síntomas de peritonitis con menos de 24h de evolución.
- Sin tratamiento con otros antibióticos.
- Que manifiestan su consentimiento informado, tras haber recibido la información adecuada sobre el estudio.
- Sin alergias conocidas a los glucopéptidos.

Todos los pacientes son informados del objetivo, diseño y metódica del estudio, así como de la posibilidad de retirarse del mismo en cualquier momento. Se ha obtenido el consentimiento informado de cada paciente previamente a su inclusión en el estudio.

La Figura 4 recoge el diseño del estudio para la cohorte 1.

Figura 4. Fases del estudio de farmacocinética de la vancomicina en pacientes sometidos a DPCA.



2.1.CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

Para calcular el tamaño muestral hemos utilizado el programa informático CQC de Glaxo Wellcome versión 1.1 (CQC 00) que nos permite calcular el tamaño muestral en la estimación de una media. El tamaño muestral (n) estará en función de los siguientes factores: Desviación típica poblacional (o su estimado a partir de la desviación típica muestral), Epsilon, y el nivel de confianza. Este último valor da la

probabilidad de que el parámetro poblacional sea cubierto por el intervalo de confianza de tamaño \pm epsilon alrededor de la media muestral.

La desviación típica poblacional se conoce a partir de estudios anteriores, bibliografía, publicaciones, o estudios piloto.

La fórmula empleada para el cálculo del tamaño muestral es:

$$n = \left(\frac{K \cdot S}{e} \right)^2 \quad \text{Ecuación 1.}$$

En las que K= Factor de confianza

S= Desviación típica poblacional

E= Epsilon

Como media hemos utilizado la media del aclaramiento de creatinina calculada por Fernandez MJ y colaboradores en: “Comportamiento farmacocinético de la vancomicina administrada vía intraperitoneal en pacientes sometidos a DPCA” (comunicación presentada al XLIV Congreso de la SEFH, Pamplona 1999), con una desviación típica del 10%, un coeficiente de variación del 20% y un intervalo de confianza del 95% .

Datos:

Epsilon =8

S=10

Nivel de confianza= 0.9500

Valores intermedios

K=1.9600

Resultado

N (sujetos necesarios)=7

2.2. TOMA DE MUESTRAS.

2.2.1 COHORTE 1.

El presente estudio se inicia en el año 2000, los diez episodios de peritonitis en los pacientes de la primera cohorte se produjeron desde el año 2000 hasta el año 2002.

Las muestras de sangre para la determinación de la concentración de vancomicina, se obtienen por venopunción a los siguientes tiempos: 4, 6, 8, 10, 24, 48 y 168 horas posteriores a la administración del antibiótico por vía intraperitoneal. Se realizó la centrifugación y posterior separación del suero y se determinaron inmediatamente las concentraciones de vancomicina.

Las muestras de líquido peritoneal se toman haciendo fluir, por una técnica aséptica, parte del dializado a la bolsa y tomando directamente de ella 5 ml. Excepto las muestras de las 6h que se diluyeron 1/10 con la solución utilizada como diluyente (esta primera toma de muestra coincide, obviamente, con la cantidad de vancomicina recuperada) el resto de muestras son determinadas directamente.

En el caso del dializado, y debido a la complejidad de la toma de muestras, esta se ha reducido al mínimo número indispensable para conocer la evolución cinética de la vancomicina en la cavidad peritoneal, hay que tener en cuenta además, los recambios diarios de dializante que realiza el paciente. Los tiempos de recambios de dializante durante la semana a estudio fueron:

Día 1: 1º recambio: 6 horas, 2º: 4horas, 3º: 4horas, 4^{ao} 4horas, 5º: 6 horas.

Día 2: 1º recambio: 4 horas, 2º: 4horas, 3º 4horas, 4º 4horas, 5º: 8 horas.

Día 3: 1º recambio: 4 horas, 2º: 4horas, 3º 4horas, 4º 4horas, 5º: 8 horas.

Día 4: 1º recambio: 4 horas, 2º: 4horas, 3º 4horas, 4º 4horas, 5º: 8 horas.

Día 5: 1º recambio: 4 horas, 2º: 4horas, 3º 4horas, 4º 4horas, 5º: 8 horas.

Día 6: 1º recambio: 4 horas, 2º: 4horas, 3º 4horas, 4º 4horas, 5º: 8 horas.

Día 7: 1º recambio: 4 horas, 2º: 4horas, 3º 4horas, 4º 4horas, 5º: 8 horas.

Los tiempos de muestreo son, definitivamente: 6, 8, 10, 24, 48 y 168 horas posteriores a la perfusión de la bolsa en la cavidad peritoneal, como se muestra en la figura 5.

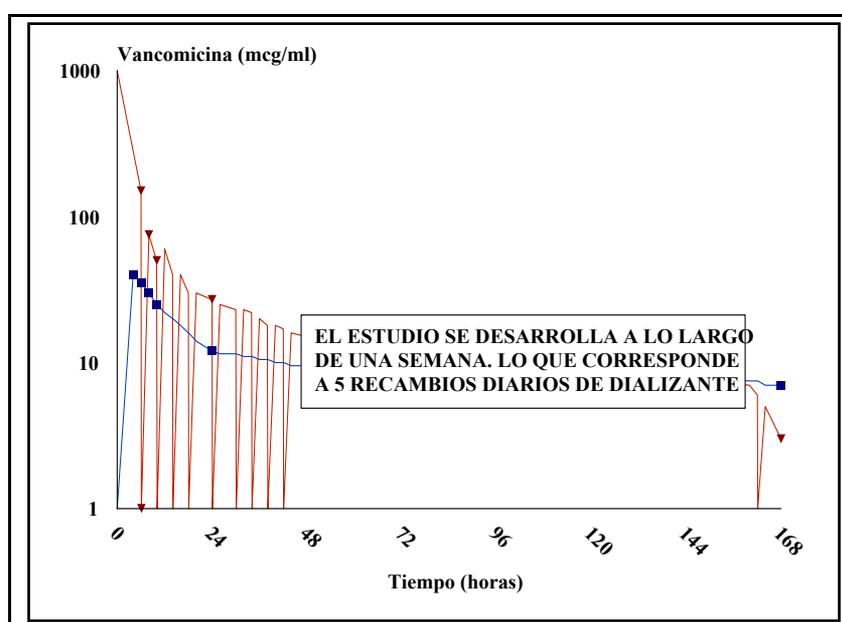


Figura 5. Tiempos de muestreo en plasma (en azul, ■) y líquido peritoneal (en rojo, ▼).

La Figura 6 recoge el diseño del estudio en la cohorte 2.

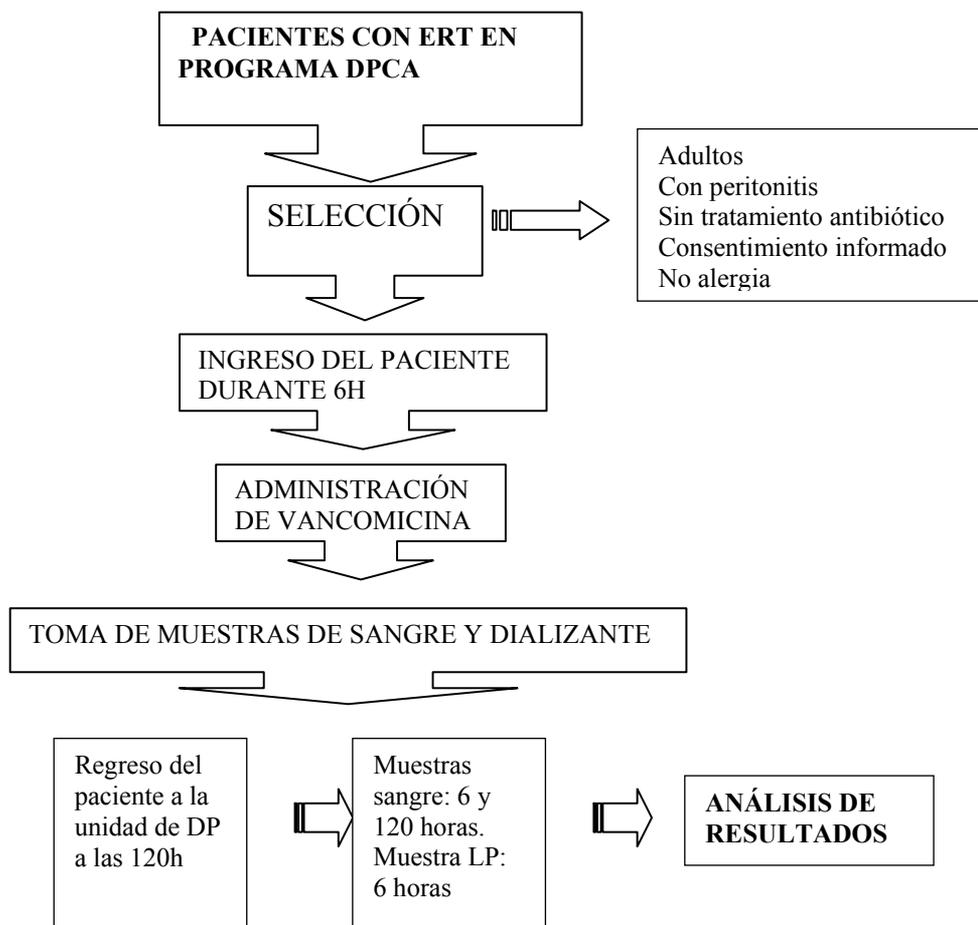


Figura 6. Fases de la validación del estudio de farmacocinética de la vancomicina en pacientes sometidos a DPCA.

2.2.2. COHORTE 2.

Los doce episodios de peritonitis en los diez pacientes de la segunda cohorte se produjeron desde el año 2006 hasta el año 2007.

Para la cohorte 2 las muestras de sangre para la determinación de la concentración de vancomicina, se obtienen a las 6 y 120 horas posteriores a la administración del

antibiótico por vía intraperitoneal. Se realiza la centrifugación y posterior separación del suero y se determinan inmediatamente.

La muestra de líquido peritoneal (6 horas) se toma haciendo fluir, por una técnica aseptica, parte del dializado a la bolsa y tomando directamente de ella 5 ml. Esta se diluye 1/10 con la solución utilizada como diluyente (esta toma de muestra coincide, obviamente, con la cantidad de vancomicina recuperada).

Los tiempos de recambios de dializante durante la semana a estudio fueron los mismos que para la cohorte 1.

3. ANÁLISIS CINÉTICO DE DOS COMPARTIMENTOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE VANCOMICINA EN DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA.

Hemos desarrollado un modelo de dos compartimentos (Figura 7) que tiene en cuenta las características especiales de la administración intraperitoneal.

La incorporación del dializante, con el medicamento disuelto, a la cavidad peritoneal se produce en un lapso de 20 minutos. Sin embargo puesto que la cavidad peritoneal es una cavidad virtual y no un compartimento de dilución, asumimos que la administración se produce como un proceso de incorporación instantáneo al compartimento “PERITONEAL” cuyo volumen, siempre conocido, será igual al volumen de dializante administrado.

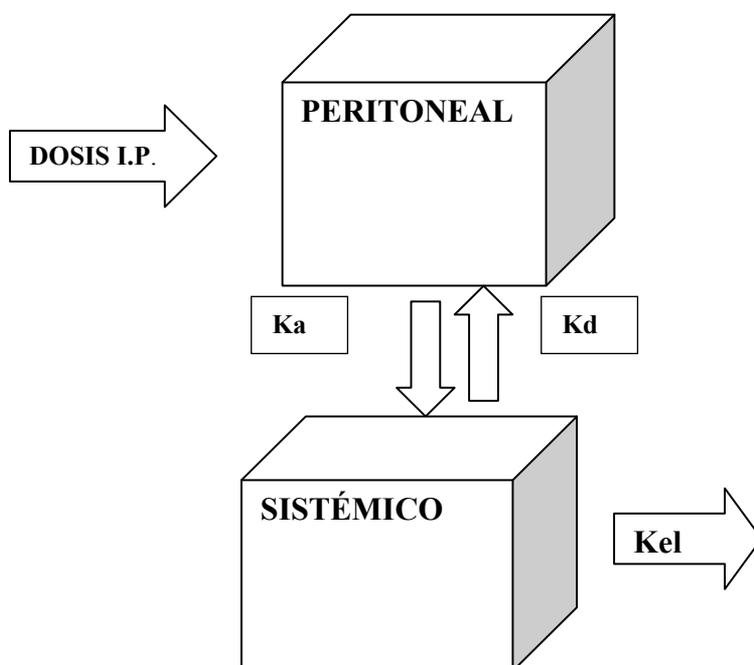


Figura 7. Esquema del modelo bicompartimental desarrollado en la presente memoria para el análisis farmacocinético de la administración intraperitoneal de vancomicina en pacientes sometidos a DPCA.

La eliminación del fármaco caracterizado por la constante de eliminación de primer orden, K_{el} , se produce, desde un compartimento que hemos denominado “SISTÉMICO” distinto al compartimento “PERITONEAL”. Entre ambos compartimentos, el modelo considera que se produce, no un mero proceso de absorción sino un trasvase bidireccional caracterizado por dos constantes de distribución de primer orden: K_a y K_d como corresponde en la ecuación 4.

3.1. DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.

Establecidas las premisas del modelo, abordamos el tratamiento matemático que permite su descripción.

Las ecuaciones 2 y 3 describen la velocidad de variación en la cantidad de medicamento en cada uno de los compartimentos.

$$dQ_s/dt = Cl_a \cdot (C_p - C_s) - Cl \cdot C_s \quad (\text{ecuación 2})$$

$$dQ_p/dt = - Cl_a \cdot (C_p - C_s) \quad (\text{ecuación 3})$$

En las que Q_s y Q_p son las cantidades del fármaco en los compartimentos sistémico y peritoneal, donde C_s y C_p representan las concentraciones del fármaco en los respectivos compartimentos; Cl_a representa el aclaramiento que se produce entre compartimentos y Cl representa el aclaramiento total del fármaco. Estos aclaramientos vienen definidos por las ecuaciones 4 y 5.

$$Cl_a = K_a \cdot V_{\text{peritoneo}} = K_d \cdot V_{\text{plasma}} \quad (\text{ecuación 4})$$

$$Cl = K_{el} / V_{\text{plasma}} \quad (\text{ecuación 5})$$

Para el ajuste de los datos experimentales, las ecuaciones que definen este modelo bicompartimental hemos utilizado el programa informático WINNONLIN® mediante la opción “crear nuevos modelos”, ya que el modelo propuesto no se encuentra descrito en la librería de modelos que posee el programa.

Se introducen los datos experimentales en tres columnas correspondientes respectivamente al tiempo de muestreo en horas, a la concentración en plasma o líquido peritoneal en $\mu\text{g/ml}$, la identificación de los datos del peritoneo y los del plasma. En el modelo se ajustan simultáneamente ambos datos de plasma y peritoneo. Se ha realizado un control de calidad sobre la introducción de los datos mediante una auditoría externa.

Para definir el modelo experimental se ha seleccionado la opción de introducir las ecuaciones diferenciales del modelo. En el anexo 2 se muestra el modelo introducido.

Se definen 2 funciones, 2 derivadas, 3 parámetros y 3 parámetros secundarios. Se asignan unos valores iniciales a las derivadas: cero mg en la correspondiente al compartimento sistémico y dos mil en la cantidad de dosis en miligramos

administrada en la correspondiente al compartimento peritoneal). Se definen como función 1 a C_s y como función 2 a C_p .

Además para establecer en el modelo el recambio peritoneal en los tiempos en los que se produce el vaciado de la bolsa, se iguala la cantidad en el compartimento 2 a cero, tal y como se refleja en el anexo 2.

La ponderación para el ajustado de los datos experimentales se realiza por la inversa de las concentraciones experimentales al cuadrado.

Para el ajustado de nuestros datos experimentales se ha utilizado el método de Nelder-Mead (Simplex). Este Método no se basa en técnicas de derivatización para minimizar la función objetivo. Evalúa la función objetivo para $M+1$ parámetros ($M = n^\circ$ de parámetros del modelo). Los $M+1$ puntos representan los vértices de una figura en M dimensiones en el espacio (en 2 dimensiones la figura es un triángulo, en 3 dimensiones es un tetraedro).

Los parámetros que corresponden a la función objetivo son ajustados y esta es reevaluada alterando la forma de la figura. Después de cada iteración la diferencia relativa entre la función objetivo más grande y la más pequeña de todos los vértices se calcula de acuerdo con la ecuación 6. En la que Φ_Δ es menor que el llamado *criterio de convergencia*, el mínimo que se asume encontrar.

$$\Phi_\Delta = \frac{\Phi_{\max} - \Phi_{\min}}{\Phi_{\min}} \quad (\text{ecuación 6})$$

3.2. RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS DE LOS PACIENTES.

La posible relación entre los parámetros farmacocinéticos de los pacientes y los datos antropométricos de peso, edad y talla, se analiza mediante regresión lineal por mínimos cuadrados. Para determinar si el sexo tenía influencia en los parámetros farmacocinéticos se ha utilizado la prueba no paramétrica de la U Mann-Whitney.

3.3. RELACIÓN ENTRE EL ACLARAMIENTO DE VANCOMICINA Y LA CONSTANTE DE ELIMINACIÓN, LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL Y EL ACLARAMIENTO DE CREATININA DE LOS PACIENTES.

Se analiza la relación entre el aclaramiento de vancomicina y el aclaramiento de creatinina mediante un análisis de regresión lineal.

Asimismo se analiza la relación del aclaramiento de vancomicina con la función renal residual (FRR). En los pacientes con insuficiencia renal, sobre todo en casos muy avanzados, la creatinina no sólo experimenta filtración glomerular sino que además también sufre secreción tubular activa por lo que en estos pacientes, en los que se manejan valores muy pequeños, esta secreción tubular puede enmascarar la filtración glomerular, verdadero indicador de la función renal. La mejor manera de calcular la FRR es midiendo el aclaramiento de inulina (que sólo experimenta filtración glomerular), pero su medida es muy complicada, por lo que se ha diseñado una fórmula (ecuación 7) (NKF-DOQI, 97), que también permite obtener un valor muy aproximado de la FRR.

Formula $FRR = (\text{Aclaramiento urea} + \text{Aclaramiento creatinina}) / 2$ (ecuación 7)

Al calcular la media del aclaramiento de urea + creatinina se compensa el exceso de aclaramiento de creatinina con un defecto que sufre la urea, ya que esta experimenta además de filtración glomerular, reabsorción tubular. Con el fin de averiguar si la FRR guarda relación con el aclaramiento de vancomicina, se ha realizado un análisis de regresión.

Los aclaramientos de creatinina y la función renal residual de los pacientes se han obtenido a partir de la determinación en orina de 24 horas y de las concentraciones séricas de urea y creatinina efectuadas por el Servicio de análisis clínicos del Hospital General de Castellón.

Se analiza igualmente la relación entre la constante de eliminación (K_{el}) y el aclaramiento de creatinina mediante un análisis de regresión lineal. Del mismo modo se analiza la relación entre la constante de eliminación y la FRR de los pacientes de la cohorte 1.

4. MODELO MONOCOMPARTIMENTAL DE ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DE PRIMER ORDEN: MODELO SIMPLIFICADO.

Para simplificar el modelo bicompartimental descrito en otro que permita monitorizar las concentraciones séricas de vancomicina en la práctica clínica, mediante un programa informático ampliamente utilizado como el PKS®: (Abbottbase pharmacokinetics systems), se han colapsado en un solo proceso de absorción de primer orden tres 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. Este nuevo modelo farmacocinético de la vancomicina en plasma tras su administración intraperitoneal puede ser implementado en el programa PKS.

4.1. DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.

La determinación de los parámetros farmacocinéticos en el modelo simplificado monocompartimental, se lleva a cabo mediante la rutina de trabajo en dos etapas que se describe en la figura 8.

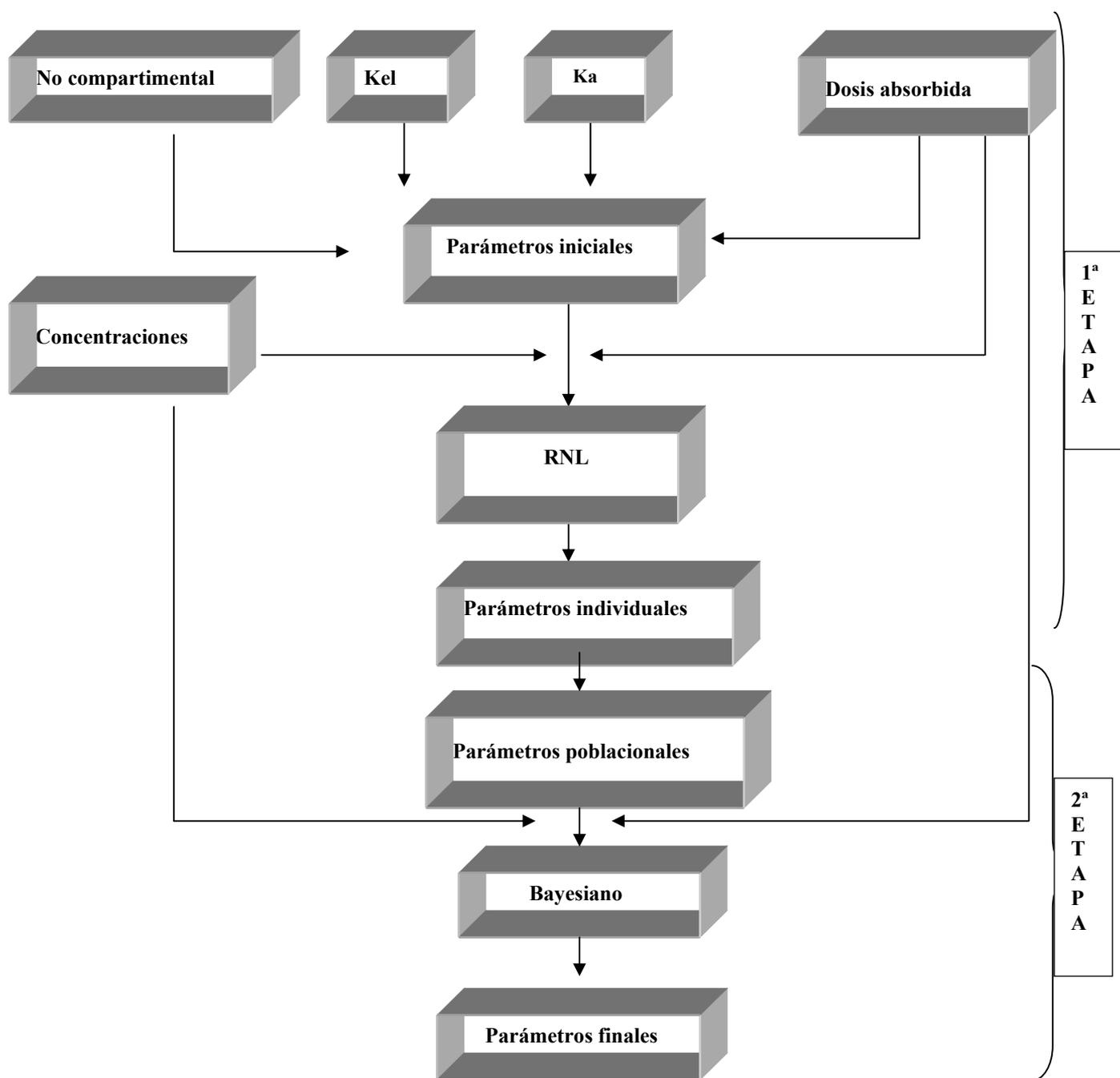


Figura 8. Pasos realizados para obtener el modelo monocompartimental de absorción y eliminación de primer orden.

En una primera etapa, para definir el valor inicial del volumen de distribución (Vd) se ha realizado con el mismo programa (utilizando la opción UTILITY), un análisis no compartimental a partir de los datos obtenidos en plasma de la primera cohorte de pacientes. La media de los Vd obtenidos para cada paciente proporciona un Vd inicial para realizar la estimación del modelo. Para definir el valor inicial de la constante de eliminación (Kel) se ha realizado una regresión lineal a partir de las concentraciones obtenidas en el plasma a las 8, 10, 24,48 y 168 horas (cinco últimos puntos) de vancomicina para cada uno de los pacientes. La media de las pendientes obtenidas al realizar dichas rectas de regresión proporciona un valor inicial de Kel para el ajuste del modelo.

Para calcular el valor inicial de la constante de absorción (Ka) se utilizan las concentraciones obtenidas en peritoneo a tiempo cero (concentración administrada) y a las 6 horas (primer recambio) a partir de la ecuación 8, en la que Conc.A es la concentración administrada y Conc.6h es la concentración obtenida a las 6 horas.

$$Kel = \frac{\ln(\text{Conc.A})/\text{Conc.6h}}{6} \quad (\text{ecuación 8})$$

Podemos conocer la cantidad absorbida en cada paciente a partir de la diferencia entre la cantidad administrada y la cantidad remanente en la bolsa tras el recambio de dializante. Consideramos esta cantidad absorbida equivalente a la dosis administrada y, por tanto, la biodisponibilidad total (F=1).

En esta primera etapa, para obtener los parámetros individuales se ha realizado una regresión no lineal con el programa PKS®, a partir de la dosis administrada a cada paciente, las concentraciones experimentales en plasma y los parámetros iniciales definidos anteriormente. El análisis de regresión no lineal (RNL) es un proceso iterativo que permite determinar el conjunto de parámetros farmacocinéticos que minimizan la función objetivo (F.obj.) que se describe mediante la ecuación 9.

$$F_{\text{obj.}} = \sum_{i=1}^{i=n} \frac{(C_{pi} - C'_{pi})^2}{\sigma_i^2} \quad (\text{ecuación 9})$$

En la que n =número de concentraciones de fármaco disponibles, C_{pi} la i -ésima concentración de fármaco determinada, C'_{pi} la i -ésima concentración predicha de acuerdo al modelo farmacocinético propuesto, y σ_i es la desviación estandar de C'_{pi} . El programa PKS estima la σ_i mediante la ecuación 10:

$$\sigma_i = C_{pi} C_v + S_{\text{tec}} \quad (\text{ecuación 10})$$

En la que C_v y S_{tec} son el coeficiente de variación del ensayo y la sensibilidad de la técnica analítica utilizada. Este C_v incluye no sólo la variabilidad en la técnica analítica sino también errores en tiempos de muestreo, en el modelo farmacocinético y en los tiempos de administración y obtención de muestras.

Al finalizar esta primera etapa se pueden definir los parámetros poblacionales como la media de los parámetros individuales obtenidos para cada paciente mediante RNL. En una segunda etapa, una vez obtenidos estos parámetros poblacionales puede procederse a un refinado del ajuste mediante un método bayesiano a través del programa PKS.

El análisis de regresión lineal por el método bayesiano es un proceso iterativo que permite determinar el conjunto de parámetros farmacocinéticos que minimizan la función objetivo ($F_{\text{obj.}}$) que se describen en la ecuación 11.

$$F_{\text{obj.}} = \sum_{i=1}^{i=n} \frac{(C_{pi} - C'_{pi})^2}{\sigma^2} + \sum_{j=1}^{j=m} \frac{(P_j - P'_j)^2}{\sigma_j^2} + \sum_{k=1}^{k=1} \frac{(\log(P_k) - \log(P'_k))^2}{\sigma_k^2} \quad (\text{ecuación 11})$$

En la que n =número de concentraciones de fármaco disponibles, C_{pi} la i -ésima concentración de fármaco determinada, C'_{pi} la i -ésima concentración predicha de acuerdo al modelo farmacocinético propuesto, M y L el número de parámetros farmacocinéticos con distribución normal y logaritmo normal respectivamente, P_j y P'_j los j -ésimos parámetros farmacocinéticos medio poblacional e individualmente predicho en los que se asume distribución normal y σ_j la desviación estandar del P_j . Los correspondientes valores de dichos parámetros para una distribución logaritmo normal son P_k , P'_k , y σ_k . El programa asume distribución logaritmo normal para todos los parámetros farmacocinéticos excepto la biodisponibilidad.

La utilización de un algoritmo bayesiano supone incorporar información disponible sobre los parámetros farmacocinéticos y sus distribuciones en grupos homogéneos de población. Cuando el número de datos de concentración sérica del fármaco disponibles es pequeño, las técnicas bayesianas evitan la predicción de parámetros muy diferentes de los parámetros medios de población, minimizando la influencia de posibles errores en las concentraciones de fármaco analizadas. No obstante, a medida que el número de concentraciones del fármaco aumenta, se reduce en el método bayesiano la influencia de los parámetros iniciales de población.

4.2. RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS FINALES Y LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS DE LOS PACIENTES.

La posible relación entre los parámetros farmacocinéticos finales del modelo de absorción y eliminación de primer orden de los pacientes y los datos antropométricos de peso, edad y talla, se analiza mediante regresión lineal por mínimos cuadrados. Para determinar si el sexo tenía influencia en los parámetros farmacocinéticos se ha utilizado la prueba no paramétrica de la U Mann-Whitney.

4.3. RELACIÓN ENTRE EL ACLARAMIENTO DE VANCOMICINA, LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL Y EL ACLARAMIENTO DE CREATININA DE LOS PACIENTES.

Se analiza la relación entre el aclaramiento de vancomicina y el aclaramiento de creatinina mediante un análisis de regresión lineal.

Asimismo se analiza la relación del aclaramiento de vancomicina con la función renal residual (FRR), del mismo modo que se describe para el modelo de dos compartimentos en el apartado 3.3. de material y métodos.

Los aclaramientos de creatinina y la función renal residual de los pacientes se han obtenido a partir de la determinación en orina de 24 horas y de las concentraciones séricas de urea y creatinina efectuadas por el Servicio de análisis clínicos del hospital General de Castellón.

4.4. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LOS RECAMBIOS DIARIOS DE DIALIZANTE EN LA FARMACOCINÉTICA DE LA VANCOMICINA DURANTE LA DPCA.

Para simular la influencia sobre la semivida aparente de eliminación y el aclaramiento de la vancomicina de los recambios de dializante, se definen éstos como factores de disposición en el programa informático PKS®. En este programa, los factores de disposición son variables que pueden alterar la disposición de un fármaco: como factores que aumentan o reducen el aclaramiento renal, el aclaramiento no renal, el volumen de distribución, la fracción libre, la velocidad máxima (V_{max}) y/o la constante de Michaelis (K_m) del fármaco monitorizado. El efecto del factor de disposición puede ser instantáneo o tardar un cierto tiempo en aparecer. Este efecto puede ocurrir en un determinado momento o influir durante toda la terapia del paciente. El efecto del factor de disposición se define en la ecuación 12.

$$df(t) = ((df_{i2} - df_{i1}) \cdot (1 - e^{-k_{ef} \cdot (t2 - t1)})) + df_{i1} \quad (\text{ecuación 12})$$

En la que $df(t)$ es el factor de disposición a tiempo t ; df_{i2} es el factor de disposición a tiempo $t2$, el final del intervalo de tiempo definido por el factor; df_{i1} es el factor de disposición a tiempo $t1$, el comienzo del intervalo de tiempo definido por el factor; y K_{ef} es el efecto de la constante de primer orden calculado de acuerdo a la ecuación 13.

$$K_{ef} = \frac{\log(2)}{t_{1/2}} \quad (\text{ecuación 13})$$

En la que $t_{1/2}$ es la vida media (h). Por tanto para definir el recambio de dializante como factor de disposición, en primer lugar se ha de concretar el tiempo que tarda en alcanzar su máximo efecto este factor de disposición. Después, se define el efecto sobre el parámetro farmacocinético, en este caso el aclaramiento renal. Un factor multiplicativo de 0.5 reduciría la estimación del parámetro a la mitad y un factor de 1.5 lo incrementaría en la proporción mencionada. Finalmente, se introduce el tiempo/ fecha inicio y final durante el cual actúa el factor de disposición.

Se evalúa la influencia de 3 valores en la velocidad de presentación del factor de disposición: 0, si el efecto aparece inmediatamente, 0.25 si tarda en aparecer 0.25 veces la vida media y 0.5 si tarda en aparecer 0.5 veces la vida media.

Para calcular el tiempo durante el cual está actuando el factor de disposición se obtiene primero la vida media de retorno del plasma al peritoneo mediante la fórmula.

$$t_{1/2} = \frac{\log(2)}{K_{el}} \quad (\text{ecuación 14})$$

Como K_{el} tomamos la constante de retorno del peritoneo al plasma, cuyo valor se obtiene del modelo bicompartimental propuesto por Montañés (Montañés 00).

Para calcular el tiempo durante el cual actúa el factor de disposición con la función exponencial que utiliza el modelo dinámico se estima que se necesitan 5 semividas para que este tenga un efecto importante.

Desde el punto de vista cuantitativo, se evalúa la influencia de 3 valores multiplicativos sobre el aclaramiento renal: 1.5, 5.5 y 9.9.

Además y debido a que se realizan 5 recambios diarios de dializante, el factor de disposición se aplicará 5 veces al día.

4.5.VALIDACIÓN DEL MODELO FARMACOCINÉTICO.

Para la evaluación de la validez interna y externa, así como para evaluar la influencia de los factores de disposición se medirá la exactitud y precisión de las concentraciones predichas.

4.5.1 VALIDACIÓN INTERNA.

Una vez obtenidos los parámetros finales y seleccionado el factor de disposición se realiza una validación del modelo en el grupo de pacientes estudiado. En el análisis compartimental se ha utilizado la concentración sérica a las 6 horas, se estiman por separado las concentraciones a las 8, 10, 24,48 y 168 horas.

4.5.2 VALIDACION EXTERNA.

Una vez obtenidos los parámetros finales y seleccionado el factor de disposición se ha validado el modelo en un segundo grupo de pacientes del Servicio de Nefrología del Hospital General de Castellón integrados en la cohorte 2.

En el análisis compartimental se ha utilizado la concentración sérica a las 6 horas. Se estiman en este caso las concentraciones predichas a las 120h (en sangre), que corresponde al 5º día postinfusión del antibiótico.

4.5.3. EVALUACIÓN DE LA EXACTITUD.

Para evaluar la exactitud de las estimaciones efectuadas por cada método se establece a través del error medio de predicción (EM), a partir de la ecuación 15 en la que N es el número total de determinaciones. (Ferriols 94)

$$EM = \sum (\text{Conc. Predicha} - \text{Conc. Experimental}) / N \quad (\text{Ecuación 15})$$

4.5.4. EVALUACIÓN DE LA PRECISIÓN.

La precisión en las predicciones se examinó con el error cuadrático medio de predicción (ECM) a partir de la ecuación 16 en la que N es el número total de determinaciones. (Ferriols 94)

$$ECM = \sum (\text{Conc. Predicha} - \text{Conc. Experimental})^2 / N \quad (\text{Ecuación 16})$$

5. 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.

Estadística descriptiva. Las variables, cuantitativa o cualitativa, fueron caracterizadas mediante la obtención de su valor medio y/o frecuencia y su desviación estándar, respectivamente.

Test de bondad del ajuste. El test de ajuste a la distribución normal utilizado fue el de Kolmogorov-Smirnov, que admite muestras pequeñas y datos muestrales de tipo continuo. 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, en consecuencia, que debían utilizarse pruebas no paramétricas que, por no depender de la distribución de la variable, no precisan la condición previa de normalidad de la población.

Paralelamente, se comprobaron otros criterios de normalidad de la muestra, como los coeficientes de asimetría (skewness) y apuntamiento (kurtosis), que deben tener un valor próximo a cero (Carrasco 90).

Análisis de regresión y correlación. En el análisis de regresión se estudia la dependencia de una variable dependiente y una (regresión simple) o más independientes (regresión múltiple). Una vez definida la ecuación de regresión es posible realizar predicciones de la variable dependiente a partir de los datos de la/s variable/s independiente/s. La selección de la recta de regresión que mejor se ajusta a los datos experimentales se realiza mediante mínimos cuadrados, y la magnitud de la relación se cuantifica mediante el coeficiente de determinación (r^2). El análisis de correlación mide el grado de asociación entre dos variables cuantitativas, discretas o continuas. Si el valor del coeficiente de correlación lineal de Pearson es próximo a cero, implica exclusivamente la inexistencia de correlación lineal. El modelo de correlación exige que las variables sean aleatorias normales y, la distribución conjunta de ambas variables debe seguir la ley Normal (Carrasco 91).

F de snedecor. Con el objeto de determinar si una recta tiene o no ordenada en el origen, se han comparado las ecuaciones con y sin ordenada en el origen mediante el criterio F de Snedecor.

El criterio F de Snedecor consiste en determinar la probabilidad de que sea el azar la causa de mejores ajustados con modelos más complejos, es decir, conocer la probabilidad de que la mejora producida en la suma de cuadrados residual, corregida por sus grados de libertad (v_1 , v_2) se deba al azar, o bien sea el resultado de la introducción de un nuevo parámetro. El cálculo de F se realiza utilizando la siguiente expresión:

$$F = \frac{SSR_1 - SSR_2 / v_1 - v_2}{SSR_2 / v_2} \quad (\text{ecuación 17})$$

En la que v_1 y v_2 son los grados de libertad de cada modelo, calculados mediante la diferencia entre el número de puntos experimentales y el número de parámetros del modelo, SSR es la suma de cuadrados residual para cada modelo, siendo el modelo 1 el más sencillo.

El valor F obtenido permite calcular, para los correspondientes grados de libertad (en el numerador, los correspondientes a la mejora del modelo, y en el denominador, los correspondientes al modelo más sencillo), el nivel de significación α . Si α es mayor de 0.05 se considera que la mejora del modelo no es significativa y se acepta el modelo más sencillo.

Suma de cuadrados residuales. Es la suma de cuadrados de todas las diferencias residuales, donde el residual es el valor observado menos el predicho por el modelo que está ajustando. Cuanto menor sea la suma de cuadrados residuales mejor ajusta el modelo propuesto.

$$RSS = \sum (Y - Y_1)^2 \quad (\text{ecuación 18})$$

En la que Y es el valor experimental, Y_1 es el valor predicho.

Suma de cuadrados ponderada. Es la suma de cuadrados de todas las diferencias residuales, donde el residual es el valor observado menos el predicho por el modelo que está ajustando, multiplicado por un factor de ponderación (por ejemplo en este caso: $1/Y^2$ donde Y es el valor experimental al cuadrado, u otro factor de ponderación escogido) al cuadrado. Cuanto menor sea la suma de cuadrados ponderada, mejor ajusta el modelo propuesto.

$$WRSS = \sum WT. (Y - Y_1)^2 \quad (\text{ecuación 19})$$

En la que Y es el valor experimental, Y_1 es el valor predicho y WT es el factor de ponderación escogido ($1/Y^2$).

Desviación estandar residual. Es la suma de cuadrados ponderada dividida por los grados de libertad, que son el número de puntos observados menos el número de parámetros a estimar. Cuanto menor sea, mejor ajusta el modelo propuesto.

$$S = WRSS/DF \quad (\text{ecuación 20})$$

En la que DF son los grados de libertad.

Criterio de información de akaike. El criterio de información de Akaike (AIC) proporciona una medida de la calidad del ajuste de un conjunto de datos experimentales a un modelo determinado, considerando tanto la suma de los cuadrados de los residuales (RSS) como el número de datos y el número de parámetros del modelo (Pharmacokinetic Systems Abbottbase 1991), según la ecuación 21.

$$AIC = N \cdot \log (WRSS) + 2 \cdot P \quad (\text{ecuación 21})$$

En la que N es el número de pares de valores, WRSS es la suma de cuadrados de los residuales ponderada y P el número de parámetros del modelo. Los modelos con menor AIC se consideran estadísticamente mejores. (Pharmacokinetic Systems Abbottbase 1991).

Resultados.

1. LINEALIDAD DE LA TÉCNICA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE VANCOMICINA EN PLASMA Y LÍQUIDO PERITONEAL.

La determinación de vancomicina en suero humano mediante inmunofluorescencia polarizada en el autoanalizador AXYM es una técnica comercializada de referencia. Para demostrar su utilidad en líquido peritoneal debe llevarse a cabo un proceso de validación, como se describió en el apartado de material y métodos.

En la tabla 27 se muestra la recta de calibración obtenida entre las concentraciones de vancomicina en líquido peritoneal teórica (VAN^{LP}_{teo}) y experimental (VAN^{LP}_{exp}), con y sin ordenada en el origen, así como sus correspondientes coeficientes de correlación y los parámetros estadísticos de regresión obtenidos por ajuste por mínimos cuadrados.

Tabla 27. Recta de calibración, con y sin ordenada en el origen, de la concentración de vancomicina experimental (VAN^{LP}_{exp}) en líquido peritoneal frente a la concentración teórica (VAN^{LP}_{teo}). Se presentan los valores medios (\bar{X}) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$, ordenada en el origen y $b_{(1)}$, pendiente, sus respectivos errores estandar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo, se presenta la suma de cuadrados (SS) y la significación estadística.

	$VAN^{LP}_{exp} = b_{(0)} + b_{(1)} * VAN^{LP}_{teo}$	$VAN^{LP}_{exp} = b_{(1)} * VAN^{LP}_{teo}$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	-0.270 (1.130)	0.971(0.019)
r	0.996	0.999
SS	16495.8	77399.3
S. estadística	p <0.001	p <0.001

Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor*. La tabla 28 muestra los resultados obtenidos, donde puede observarse que la recta de calibración que mejor se ajusta al calibrado es la recta con ordenada en el origen.

Tabla 28. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. VAN^{LP}_{exp} representa la concentración de vancomicina experimental en líquido peritoneal, VAN^{LP}_{teo} representa la concentración de vancomicina teórica, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

ecuación	F	Significación estadística
$VAN^{LP}_{exp} = b_{(0)} + b_{(1)} * VAN^{LP}_{teo}$	3.7	p<0.001
$VAN^{LP}_{exp} = b_{(1)} * VAN^{LP}_{teo}$		

2. RESULTADOS EXPERIMENTALES.

2.1. PARAMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y CONCENTRACIONES EXPERIMENTALES.

2.1.1. COHORTE 1.

Las principales características antropométricas de los pacientes incluidos en la cohorte 1 se muestran en la tabla 29.

Tabla 29. Características antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio de administración intraperitoneal de vancomicina en la cohorte 1. Se presenta la edad, en años, el sexo (V: Varón, M: Mujer), el peso en Kg y la talla en cm. En las últimas filas se presenta, la media de los valores antropométricos (X) y sus respectivas desviaciones estandar. (SD)

Pacientes	Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	Talla (cm)
FBM	67	V	73	158
AAA	37	M	61	163
RVP	74	M	64	165
JGB	71	M	67	154
SCH	37	M	56	166
LCC	48	V	65	169
FFG	74	V	77	162
MCR	46	V	76	166
JM	60	V	68	170
JTG	64	V	67	167
X	56	60%V	65	164
SD	14		5	5

En las tablas 30-39 se recogen los resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero (VAN^{SER}_{exp}) y líquido peritoneal (VAN^{LP}_{exp}) del primer

grupo de pacientes incluidos en el estudio tras recibir una dosis de 2 gramos de vancomicina+ 1gramo de ceftacídima vía intraperitoneal. Estos resultados se obtuvieron mediante la técnica de inmunofluorescencia polarizada, (sistema AxsYM) descrita anteriormente.

Tabla 30. Paciente: FMB, varón, 67 años, 158cm, 73kg. Resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero y líquido peritoneal. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos. No se han determinado las muestras séricas a las 168h y las de líquido peritoneal a las 48 y 168 h (-) por retirada del catéter intraperitoneal al observarse en el antibiograma que se trataba de una infección fúngica.

Tiempo (h)	VAN^{SER}_{exp} (µg/ml)	VAN^{LP}_{exp} (µg/ml)
0	0.0	961.7
4	39.5	
6	40.6	150.8
8	36.8	22.0
10	34.3	24.1
24	29.6	17.1
48	26.9	-
168	-	-

Tabla 31. Paciente: AAA, mujer, 37 años, 163cm, 61.2kg. Resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero y líquido peritoneal. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos. No se han determinado las muestras séricas a las 168h y las de líquido peritoneal a las 168h (-) por retirada del catéter intraperitoneal al realizarse a la paciente un transplante de riñón.

Tiempo (h)	VAN^{SER}_{exp} (µg/ml)	VAN^{LP}_{exp} (µg/ml)
0	0.0	961.7
4	40.3	
6	46.1	420.0
8	42.5	23.1
10	30.6	24.8
24	26.5	9.8
48	22.1	7.8
168	-	-

Tabla 32. Paciente: RVP, mujer, 74 años, 165cm, 64 kg. Resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero y líquido peritoneal. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	VAN^{SER}_{exp} (µg/ml)	VAN^{LP}_{exp} (µg/ml)
0	0.0	961.7
4	35.9	
6	40.1	315.1
8	34.5	74.9
10	28.2	53.6
24	21.8	11.6
48	12.5	8.7
168	8.3	3.9

Tabla 33. Paciente: JGB, mujer, 71 años, 154cm, 67.3 kg. Resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero y líquido peritoneal. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	VAN^{SER}_{exp} (µg/ml)	VAN^{LP}_{exp} (µg/ml)
0	0.0	961.7
4	39.6	
6	38.1	159.0
8	30.6	21.7
10	29.9	25.6
24	22.6	15.8
48	17.6	10.5
168	0.9	4.7

Tabla 34. Paciente: SCH, mujer, 37 años, 166cm, 56 kg. Resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero y líquido peritoneal. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	VAN^{SER}_{exp} (µg/ml)	VAN^{LP}_{exp} (µg/ml)
0	0.0	961.7
4	45.1	
6	44.8	123.1
8	39.2	22.7
10	38.8	25.5
24	27.8	23.9
48	21.1	18.1
168	6.9	2.1

Tabla 35. Paciente: LCC, varón, 48 años, 169cm y 64.5 kg. Resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero y líquido peritoneal. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos. No se han determinado las muestras séricas a las 48 y 168h y las de líquido peritoneal a las 48 y 168 (-) por fallecimiento del paciente por causas ajenas a la infección.

Tiempo (h)	VAN^{SER}_{exp} (µg/ml)	VAN^{LP}_{exp} (µg/ml)
0	0.0	961.7
4	57.4	
6	56.0	584.3
8	47.9	20.7
10	42.6	26.6
24	29.8	20.3
48	-	-
168	-	-

Tabla 36. Paciente: FFG, varón, 74 años, 162 cm y 76.5 kg. Resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero y líquido peritoneal. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	VAN^{SER}_{exp} ($\mu\text{g/ml}$)	VAN^{LP}_{exp} ($\mu\text{g/ml}$)
0	0	961.7
4	33.1	
6	30.3	320.1
8	25.5	19.1
10	25.8	19.4
24	18.3	15.2
48	14.8	10.9
168	9.1	6.6

Tabla 37. Paciente: MCR, varón, 46 años, 166 cm y 75.5 kg. Resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero y líquido peritoneal. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	VAN^{SER}_{exp} ($\mu\text{g/ml}$)	VAN^{LP}_{exp} ($\mu\text{g/ml}$)
0	0.0	961.7
4	34.2	
6	30.1	333.4
8	27.6	24.9
10	25.5	25.3
24	20.0	17.2
48	15.4	10.8
168	4.0	2.4

Tabla 38. Paciente: JM, varón, 60 años, 170 cm y 68kg. Resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero y líquido peritoneal. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	VAN^{SER}_{exp} (µg/ml)	VAN^{LP}_{exp} (µg/ml)
0	0.0	961.7
4	40.9	
6	40.2	142.3
8	36.1	19.6
10	33.4	23.9
24	25.6	20.3
48	20.1	15.4
168	13.6	8.3

Tabla 39. Paciente: JTG, varón, 64 años, 167 cm y 67 kg. Resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero y líquido peritoneal. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	VAN^{SER}_{exp} (µg/ml)	VAN^{LP}_{exp} (µg/ml)
0	0.0	961.7
4	30.2	
6	31.2	556.6
8	28.2	45.5
10	29.5	35.6
24	23.6	15.6
48	18.2	12.4
168	9.0	5.1

Como tiempo 0 se ha considerado la instilación de la solución dializante conteniendo los antibióticos en la cavidad peritoneal.

Como concentración a tiempo 0 horas se utiliza la concentración media de vancomicina medida en la bolsa de diálisis peritoneal en un ensayo previo de estabilidad de la vancomicina en el líquido de diálisis intraperitoneal utilizado como vehículo (Montañés 00). La concentración a las 6 horas (en dializante) corresponde a la concentración remanente en la bolsa tras realizarse el primer recambio. A las 4 horas no se han tomado muestras de líquido peritoneal por tener una duración de 6 horas el primer recambio de diálisis que contiene los antibióticos.

Como se puede observar, las concentraciones halladas en la cohorte 1 son muy similares para todos los pacientes, encontrándose en 7 pacientes lo que podríamos considerar como la concentración máxima (C_{max}) experimental en suero a las 6 horas postinfusión, dentro del considerado intervalo terapéutico usual (20-40 mcg/ml) de la vancomicina; en los pacientes AAA y SCH la concentración es de aproximadamente 45 mcg/ml; y, en el paciente LCC, la concentración de vancomicina es bastante más elevada, 57 mcg/ml.

En cuanto a la que podríamos considerar como la concentración mínima (C_{min}) experimental en suero en este esquema terapéutico, obtenida a las 168 horas postinfusión, en 4 de los pacientes, RVP, SCH, FFG y JTG, la concentración sérica se encontraría dentro del considerado intervalo terapéutico usual (5-10 mcg/ml); en 2 de ellos, JGB y MCR sería inferior a este: 0.9 y 4 mcg/ml respectivamente; y, en el paciente JM superior, de 13.6 mcg/ml.

Si tenemos en cuenta las concentraciones mínimas encontradas en el líquido peritoneal a las 168 horas, en los pacientes FFG, JM y JTG casos se encontrarían dentro del intervalo terapéutico considerado usual, (5-10 mcg/ml) con concentraciones 6.6, 8.3 y 5.1 mcg/ml; y, sería inferior al mismo, en los pacientes MCR, SCH, RVP y JGB con concentraciones de: 2.4, 2.1, 3.9 y 4.7 mcg/ml, respectivamente.

En la tabla 40 se presentan las concentraciones experimentales medias en suero y líquido peritoneal, así como sus respectivas desviaciones estandar y el intervalo de

confianza del 95% en los pacientes de la cohorte 1. En la figura 9 se representan dichas medias y sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Tabla 40. Concentraciones medias de los resultados experimentales de vancomicina en suero ($\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{exp}}$) y líquido peritoneal ($\text{VAN}^{\text{LP}}_{\text{exp}}$) en mcg/ml a los diferentes tiempos de muestreo de la cohorte 1. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos. Se presentan también las desviaciones estandar (SD) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%). (-) No existen datos.

Tiempo (h)	Concentraciones medias \pm SD (IC95%)	
	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{exp}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$\text{VAN}^{\text{LP}}_{\text{exp}}$ ($\mu\text{g/ml}$)
4	39,63 \pm 7,62 (34,24-45,08)	-
6	39,73 \pm 8,10 (34,92-45,52)	310,46 \pm 169,97 (188,86-432,05)
6,1	-	9,51 \pm 7,31 (4,28-14,73)
8	35,04 \pm 7,51 (29,65-40,41)	29,42 \pm 17,72 (16,74-,42,09)
10	31,86 \pm 5,51 (27,31-35,80)	28,44 \pm 9,70 (21,49-35,38)
24	24,56 \pm 3,95 (21,73-27,39)	16,68 \pm 4,16 (13,70-19,65)
48	18,74 \pm 4,36 (14,00-23,25)	11,82 \pm 3,40 (8,96-14,68)
168	8,55 \pm 2,87 (5,89-11,21)	4,70 \pm 2,20 (2,68-6,77)

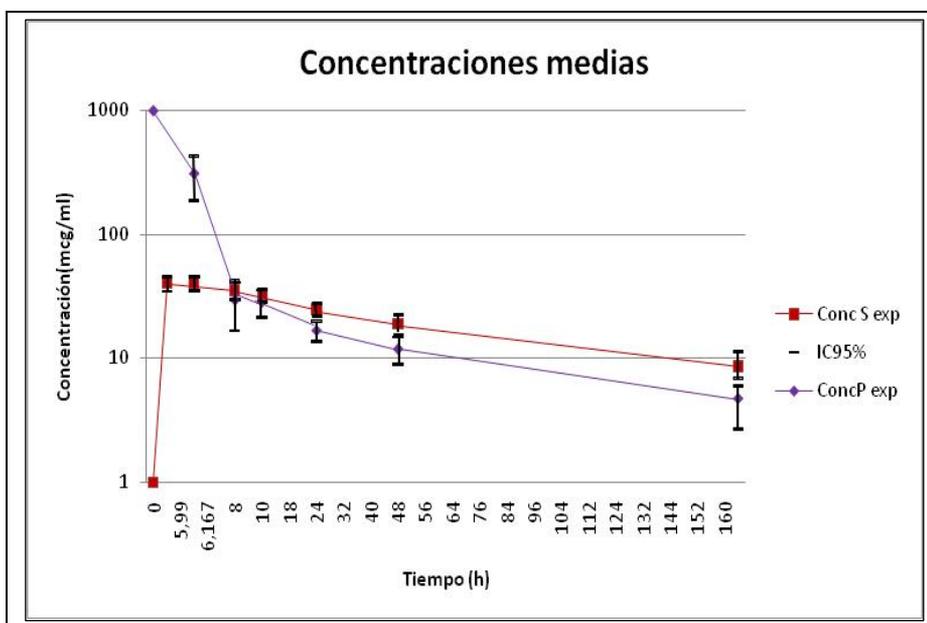


Figura 9. Concentraciones medias experimentales (en $\mu\text{g/ml}$) frente al tiempo (en h) de la cohorte 1 y sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Al observar las concentraciones medias experimentales tanto en suero como el líquido peritoneal, se constata que las concentraciones séricas son muy similares para todos los pacientes de la cohorte 1, encontrándose los intervalos de confianza del 95% más amplios en las concentraciones obtenidas a las 4, 6 y 8 horas. Respecto a las concentraciones experimentales en líquido peritoneal, la mayor variabilidad la encontramos en las concentraciones obtenidas a las 6 y a las 8 horas.

2.1.2. COHORTE 2.

Las principales características antropométricas de los pacientes incluidos en la cohorte 2 se muestran en la tabla 41.

Tabla 41. Características antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio de administración intraperitoneal de vancomicina en la cohorte 2. Se presenta la edad, en años, el sexo (V: Varón, M: Mujer), el peso en kg y la talla en cm, en las últimas filas se presenta, la media (X) de los valores antropométricos y sus respectivas desviaciones estándar (SD).

Pacientes	Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	Talla (cm)
MPCA	78	M	60	148
MH	67	M	79	167
NGC	55	M	59	162
LI	46	V	63	166
YE	46	M	51	151
PC	51	M	66	162
NGC II	55	M	59	162
)AIP	27	M	59	162
LI II	46	V	58	166
CF	59	M	68	160
JMB	67	V	73	168
JMBS	49	V	75	168
X	52	30%V	64	162
SD	13		8	6

En la tabla 42 se recogen los resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero y líquido peritoneal del segundo grupo de pacientes incluidos en el estudio. Todos los pacientes recibieron como los de la cohorte 1, una dosis de 2 gramos de vancomicina+ 1gramo de ceftacidima vía intraperitoneal. Estos resultados se obtuvieron mediante la técnica de inmunofluorescencia polarizada (sistema AxsYM), descrita anteriormente.

Tabla 42. Cohorte 2. Resultados experimentales de concentración de vancomicina en suero, VAN^{SER}_{exp} y líquido peritoneal, VAN^{LP}_{exp} . Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

<i>Paciente</i>	VAN^{SER}_{exp} ($\mu\text{g/ml}$)		VAN^{LP}_{exp} ($\mu\text{g/ml}$)	
	6 h	120 h	0h	6h
MPCA	36,0	10,2	961,7	206,7
MH	35,2	12,5	961,7	299,7
NGC	45,7	10,5	961,7	284,7
PC	43,4	9,9	961,7	193,0
YEA	53,0	17,0	961,7	548,0
LI	36,9	13,4	961,7	164,0
NGC 2	32,7	8,0	961,7	324,0
AIP	39,5	9,0	961,7	248,0
LI 2	34,3	12,2	961,7	89,0
CFC	35,9	7,0	961,7	159,0
JMB	30,1	9,9	961,7	140,0
JMBS	29,1	10,3	961,7	369,0

Como concentración a tiempo 0 horas se utiliza la concentración media de vancomicina medida en la bolsa de diálisis peritoneal en un ensayo previo de estabilidad de la vancomicina en el líquido de diálisis intraperitoneal utilizado como vehiculo (Montañés 00). La concentración a las 6 horas (en dializante) corresponde a la concentración remanente en la bolsa tras realizarse el primer recambio. A las 4 horas no se han tomado muestras de líquido peritoneal por tener una duración de 6 horas el primer recambio de diálisis que contiene los antibióticos.

Como se puede observar, las concentraciones halladas en la cohorte 2 son muy similares para todos los pacientes, encontrándose en 9 pacientes lo que podríamos considerar como la concentración máxima (C_{max}) experimental en suero, a las 6 horas postinfusión, dentro del considerado intervalo terapéutico usual (20-40 mcg/ml); en los pacientes NGC y PC esta concentración es ligeramente superior, 43 y 45 mcg/ml; y, en el paciente YEA, es más elevado, de 53 mcg/ml. En cuanto al que podríamos considerar en este caso como la concentración mínima (C_{min}) experimental en suero que situaríamos en las 120 horas postinfusión, en 8 pacientes la concentración sérica se encontraría dentro del considerado intervalo terapéutico usual (5-10 mcg/ml); en los pacientes MH, LI y LI2, esta concentración fue superior

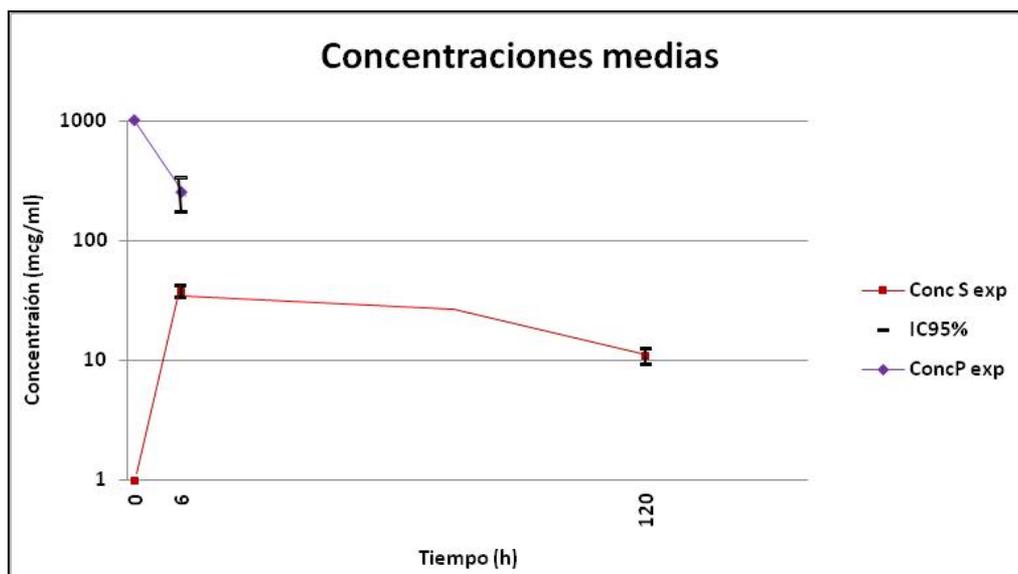
a 10 mcg/ml pero inferior a 15 mcg/ml; y, en el paciente YEA, la concentración fue de 17 mcg/ml.

En la tabla 43 se presentan las concentraciones experimentales medias en suero y líquido peritoneal, así como sus respectivas desviaciones estandar y el intervalo de confianza del 95% en los pacientes de la cohorte 2. En la figura 10 se representan dichas medias y sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Tabla 43. Concentraciones medias de los resultados experimentales de vancomicina en suero (VAN^{SER}_{exp}) y líquido peritoneal (VAN^{LP}_{exp}) en mcg/ml a los diferentes tiempos de muestreo de la cohorte 2. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos. Se presentan también las desviaciones estandar (SD) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%). (-) Indica que no existen datos.

Tiempo (h)	Concentraciones medias+-SD (IC95%)	
	VAN^{SER}_{exp} ($\mu\text{g/ml}$)	VAN^{LP}_{exp} ($\mu\text{g/ml}$)
6	37.65±6.84 (33.30-41.99)	252.04±124.66 (172.83-331.24)
120	10.82±2.66 (8.13-12.51)	-

Figura 10. Concentraciones medias experimentales (en $\mu\text{g/ml}$) frente al tiempo (en h) de la cohorte 2 y sus respectivos intervalos de confianza del 95%.



Las concentraciones medias experimentales, tanto en suero como en líquido peritoneal, son muy similares para todos los pacientes de la cohorte 2. Respecto a las concentraciones experimentales en líquido peritoneal, encontramos una variabilidad mayor que en las concentraciones séricas.

2.2. COMPARACIÓN DE AMBOS GRUPOS DE PACIENTES.

Al comparar las características antropométricas de ambos grupos de pacientes, mediante la técnica no paramétrica de la U de Mann Whitney, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el peso (U=41.5), la talla (U=39), y la edad (U=44). Asimismo, tampoco se encontraron diferencias en la distribución de sexos en ambos grupos cuando se analizan mediante el test de chi cuadrado (χ^2 :1.81) y la prueba exacta de Fisher (p: 0,076).

En relación a la cantidad remanente en la bolsa de dializante al final del primer recambio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (U=45), al comprobar las cohortes 1 y 2 mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann Whitney. También se compararon las concentraciones experimentales en suero (VAN^{SER}_{exp}) y líquido peritoneal (VAN^{LP}_{exp}) a las 6 horas, mediante la prueba paramétrica t de student para muestras independientes, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos (t: 0.65 y t: 0.92).

3. ANÁLISIS CINÉTICO DE DOS COMPARTIMENTOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE VANCOMICINA EN DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA.

En el análisis compartimental se han utilizado las concentraciones en líquido peritoneal a las 0, 6, 6.1, 8, 10, 24, 48 y 168 horas y las concentraciones séricas a las 0, 4, 6, 8, 10, 24, 48 y 168 horas.

El análisis compartimental de los resultados experimentales de concentración sérica y peritoneal se aborda utilizando el modelo de dos compartimentos descrito más arriba, con administración del fármaco en el compartimento peritoneal y eliminación en el compartimento plasmático.

Como parámetros iniciales para realizar el ajuste bicompartimental se ha utilizado para el aclaramiento un valor de $Cl=0.1$ L/h, como volumen de distribución del compartimento central un valor de $V_c=30L$ y como aclaramiento entre compartimentos un valor de $Cl_a=0.5L/h$.

3.1.PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PRIMARIOS.

En la tabla 44 se presentan los parámetros farmacocinéticos con su error estandar para cada uno de los pacientes de la cohorte 1, obtenidos tras realizar el ajustado con el modelo bicompartimental, así como la media y la desviación estándar.

Tabla 44. Parámetros farmacocinéticos del modelo bicompartimental definido para la administración de vancomicina en diálisis peritoneal continua ambulatoria en los pacientes de la cohorte 1. Se presentan el aclaramiento total (Cl) en litros/hora, el volumen de distribución del compartimento central (V_c) en litros y el aclaramiento entre compartimentos (Cl_a) en litros/hora, así como sus respectivos errores estandar (EE).

<i>Paciente</i>	Cl (EE)(L/h)	Vc (EE)(L)	Cl_a(EE)(L/h)
FMB	0.16 (0.15)	43.85 (4.58)	0.72(0.14)
AAA	0.29 (0.16)	21.41 (6.29)	0.28(0.07)
RVP	0.23 (0.13)	43.89 (14.34)	0.33(0.13)
JGB	0.65 (0.19)	56.66 (13.37)	0.74(0.16)
SCH	0.25 (0.05)	41.93 (4.91)	0.86(0.22)
LCC	0.64 (0.17)	23.60 (4.27)	0.48(0.14)
FFG	0.17 (0.08)	60.56 (11.62)	0.51(0.16)
MCR	0.40 (0.04)	49.62 (6.60)	0.48(0.10)
JM	0.04 (0.06)	52.46 (5.67)	0.78(0.17)
JTG	0.12 (0.07)	38.55 (11.66)	0.31(0.12)
X	0.22	41.20	0.51
SD	0.20	12.80	0.21

X; media; SD desviación estándar.

Tras el ajustado con el modelo bicompartimental, se observa que el coeficiente de variación del aclaramiento total es del 90%, lo que da idea de la dispersión de los

datos. En 2 casos, JGB y LCC, se presentan aclaramientos muy superiores al resto, de 0.65 y 0.64L/h, respectivamente. En cuanto al volumen de distribución, se obtienen valores inferiores a 40 L en 3 casos y mayores de 60 L en otros 3 casos. Si nos centramos en el aclaramiento entre compartimentos observamos que, en 4 casos, el aclaramiento es mayor de 0,7 L/h.

En las figuras 11 a 20 se recogen los resultados del ajuste bicompartimental para cada uno de los pacientes, efectuado con el programa WINNONLIN®. Las caídas hasta concentración = 0 µg/ml en LP corresponden a los vaciados periódicos de dializante.

Para cada uno de los pacientes se recogen junto a las concentraciones séricas y peritoneales experimentales, las calculadas por el modelo bicompartimental. (tablas 45 a 54).

En la figura 21 se presentan las concentraciones experimentales frente a las calculadas, tanto en suero como en líquido peritoneal tras el ajuste del modelo de dos compartimentos.

Tabla 45. Paciente FMB. Concentraciones séricas y peritoneales experimentales y calculadas por el modelo bicompartimental. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos. No se han determinado las muestras séricas a las 168h y las de líquido peritoneal a las 48 y 168 h por retirada del catéter intraperitoneal al observarse en el antibiograma que se trataba de una infección fúngica.

Tiempo (h)	Concentración sérica (µg/ml)		Concentración peritoneal (µg/ml)	
	VAN^{SER}_{exp}	VAN^{SER}_{cal}	VAN^{LP}_{exp}	VAN^{LP}_{cal}
0	0.0	0.0	961.7	961.7
4	39.6	33.6		
6	40.6	38.5	150.8	144.4
6.1			5.9	2.2
8	36.8	37.3	22.0	19.3
10	34.3	36.6	24.1	28.3
24	29.6	31.3	17.1	28.0
48	26.9	23.9	-	-
168	-	-	-	-

Tabla 46. Paciente: AAA. Concentraciones séricas y peritoneales experimentales y calculadas por el modelo bicompartimental: Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos. No se han determinado las muestras séricas a las 168h y las de líquido peritoneal a las 168 (-) por retirada del catéter intraperitoneal al realizarse a la paciente un trasplante de riñón.

Tiempo (h)	Concentración sérica (µg/ml)		Concentración peritoneal (µg/ml)	
	VAN^{SER}_{exp}	VAN^{SER}_{cal}	VAN^{LP}_{exp}	VAN^{LP}_{cal}
0	0.0	0.0	961.7	961.7
4	40.3	31.5		
6	46.1	41.8	420.2	531.9
6.1			11.3	0.7
8	42.5	39.9	23.1	7.9
10	30.6	38.2	24.8	14.1
24	26.5	28.2	9.8	14.3
48	22.1	16.8	7.8	10.4
168	-	-	-	-

Tabla 47. Paciente: RVP. Concentraciones séricas y peritoneales experimentales y calculadas por el modelo bicompartimental. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	Concentración sérica (µg/ml)		Concentración peritoneal (µg/ml)	
	VAN^{SER}_{exp}	VAN^{SER}_{cal}	VAN^{LP}_{exp}	VAN^{LP}_{cal}
0	0.0	0.0	961.7	961.7
4	35.9	21.3		
6	40.0	27.4	315.0	388.5
6.1			68.0	0.7
8	34.5	26.8	74.9	7.5
10	28.2	26.2	53.6	12.7
24	21.8	22.7	11.6	14.4
48	12.5	17.8	8.7	13.2
168	8.3	5.2	3.9	3.9

Tabla 48. Paciente: JGB. Concentraciones séricas y peritoneales experimentales y calculadas por el modelo bicompartimental. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	Concentración sérica (µg/ml)		Concentración peritoneal (µg/ml)	
	VAN^{SER}_{exp}	VAN^{SER}_{cal}	VAN^{LP}_{exp}	VAN^{LP}_{cal}
0	0.0	0.0	961.7	961.7
4	39.6	26.0		
6	38.1	29.4	159.0	129.7
6.1			8.1	1.8
8	30.6	28.2	21.7	14.9
10	29.2	27.3	25.6	21.6
24	22.6	21.4	15.8	19.6
48	17.6	14.2	10.5	13.8
168	0.9	1.8	4.7	1.8

Tabla 49. Paciente: SCH. Concentraciones séricas y peritoneales experimentales y calculadas por el modelo bicompartimental. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	Concentración sérica (µg/ml)		Concentración peritoneal (µg/ml)	
	VAN^{SER}_{exp}	VAN^{SER}_{cal}	VAN^{LP}_{exp}	VAN^{LP}_{exp}
0	0.0	0.0	961.7	961.7
4	45.1	36.7		
6			123.1	118.8
6.1	44.8	41.0	5.9	2.7
8	39.2	39.5	22.7	22.3
10	38.8	38.5	25.5	31.5
24	27.8	31.5	23.9	29.3
48	21.1	22.4	18.1	21.9
168	6.9	4.1	2.1	3.9

Tabla 50. Paciente: LCC. Concentraciones séricas y peritoneales experimentales y calculadas por el modelo bicompartimental. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos. No se han determinado las muestras séricas a las 48 y 168h y las de líquido peritoneal a las 48 y 168 (-) por fallecimiento del paciente por causas ajenas a la infección.

Tiempo (h)	Concentración sérica (µg/ml)		Concentración peritoneal (µg/ml)	
	VAN^{SER}_{exp}	VAN^{SER}_{cal}	VAN^{LP}_{exp}	VAN^{LP}_{cal}
0	0.0	0.0	961.7	961.7
4	57.4	47.3		
6	56.0	55.8	584.3	272.0
6.1			6.2	2.2
8	47.9	51.3	20.7	20.1
10	42.6	47.7	26.6	31.2
24	29.8	27.8	20.3	22.9
48	-	-	-	-
168	-	-	-	-

Tabla 51. Paciente: FFG. Concentraciones séricas y peritoneales experimentales y calculadas por el modelo bicompartimental. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	Concentración sérica (µg/ml)		Concentración peritoneal (µg/ml)	
	VAN^{SER}_{exp}	VAN^{SER}_{cal}	VAN^{LP}_{exp}	VAN^{LP}_{cal}
0	0.0	0.0	961.7	961.7
4	33.1	20.8		
6	30.3	25.2	320.1	229.8
6.1			4.9	1.1
8	25.5	24.7	19.1	9.91
10	25.8	24.4	19.4	15.8
24	18.3	21.9	15.2	17.4
48	14.8	18.3	10.9	16.1
168	9.1	7.4	6.6	6.5

Tabla 52. Paciente: MCR. Concentraciones séricas y peritoneales experimentales y calculadas por el modelo bicompartimental. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	Concentración sérica (µg/ml)		Concentración peritoneal (µg/ml)	
	VAN^{SER}_{exp}	VAN^{SER}_{cal}	VAN^{LP}_{exp}	VAN^{LP}_{cal}
0	0.0	0.0	961.7	961.7
4	34.2	24.1		
6	30.0	29.2	333.4	253.3
6.1			13.6	1.1
8	27.6	28.3	24.9	10.9
10	25.5	27.6	25.3	17.4
24	20.0	22.8	17.2	17.8
48	15.4	16.4	10.8	14.4
168	4.0	3.2	2.4	2.8

Tabla 53. Paciente: JM. Concentraciones séricas y peritoneales experimentales y calculadas por el modelo bicompartimental. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	Concentración sérica (µg/ml)		Concentración peritoneal (µg/ml)	
	VAN^{SER}_{exp}	VAN^{SER}_{cal}	VAN^{LP}_{exp}	VAN^{LP}_{cal}
0	0.0	0.0	961.7	961.7
4	40.9	29.3		
6	40.2	33.4	142.3	122.9
6.1			4.6	2.1
8	36.0	32.6	19.6	17.7
10	33.4	32.3	23.9	25.7
24	25.6	29.1	20.3	26.5
48	20.1	24.5	15.4	23.6
168	13.6	10.4	8.3	9.9

Tabla 54. Paciente: JTG Concentraciones séricas y peritoneales experimentales y calculadas por el modelo bicompartimental. Tiempo 0 instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

Tiempo (h)	Concentración sérica (µg/ml)		Concentración peritoneal (µg/ml)	
	VAN^{SER}_{exp}	VAN^{SER}_{cal}	VAN^{LP}_{exp}	VAN^{LP}_{cal}
0	0.0	0.0	961.7	961.7
4	30.2	23.4		
6	31.2	30.4	556.6	409.3
6.1			28.6	0.8
8	28.0	29.8	45.5	7.9
10	29.5	29.3	35.6	13.7
24	23.6	25.9	15.6	15.9
48	18.2	21.1	12.4	15.3
168	9.0	7.6	5.1	5.5

Figura 11. Concentraciones de vancomicina en suero (S) y liquido peritoneal (P). Análisis bicompartimental. Paciente FBM. Se pueden observar tanto las concentraciones experimentales (exp) como las calculadas (estim) por el modelo bicompartimental.

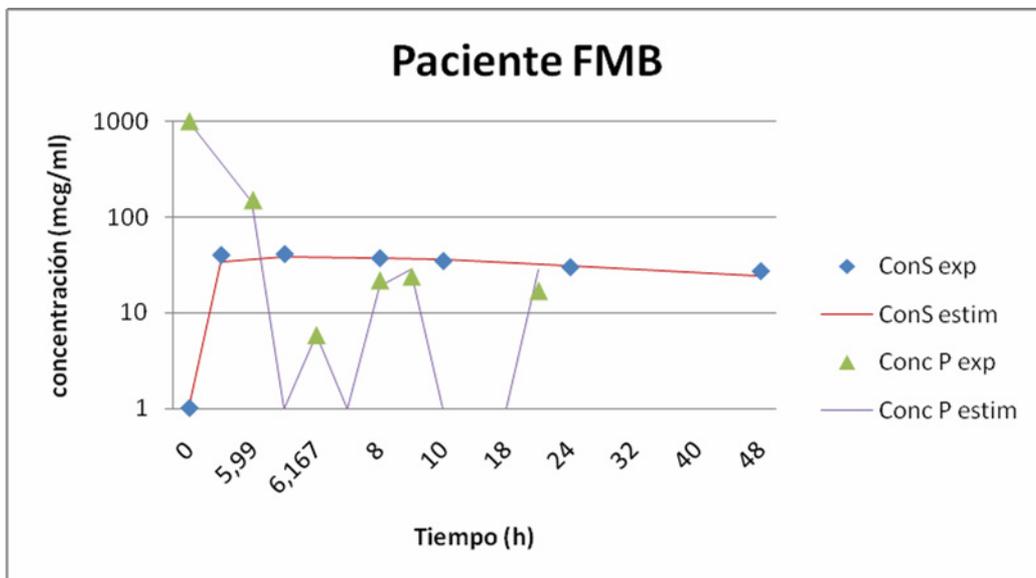


Figura 12. Concentraciones de vancomicina en suero (S) y liquido peritoneal (P). Análisis bicompartimental. Paciente AAA. Se pueden observar tanto las concentraciones experimentales (exp) como las calculadas (estim) por el modelo bicompartimental.

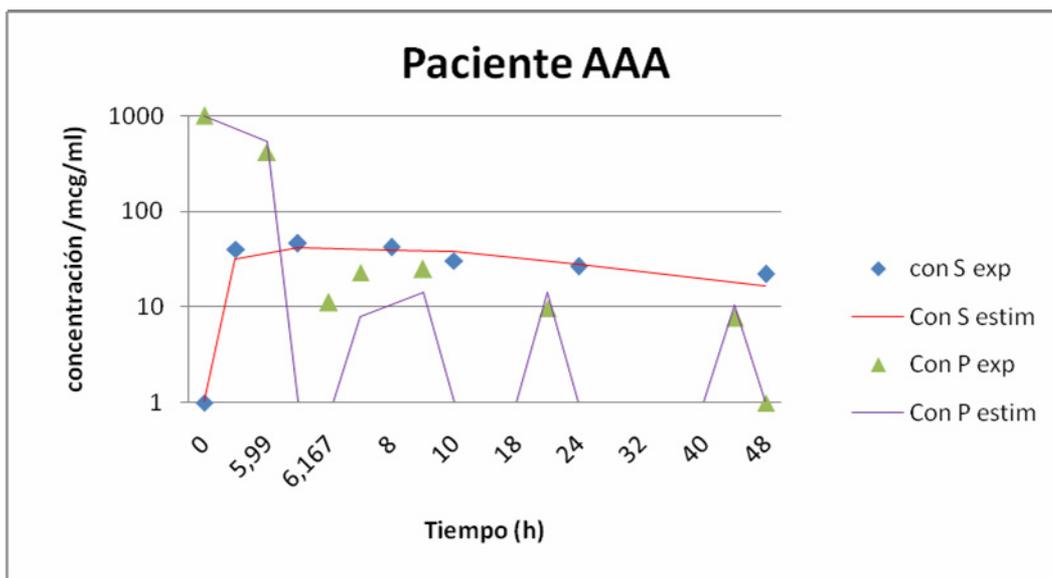


Figura 13. Concentraciones de vancomicina en suero (S) y liquido peritoneal (P). Análisis bicompartimental. Paciente AAA. Se pueden observar tanto las concentraciones experimentales (exp) como las calculadas (estim) por el modelo bicompartimental.

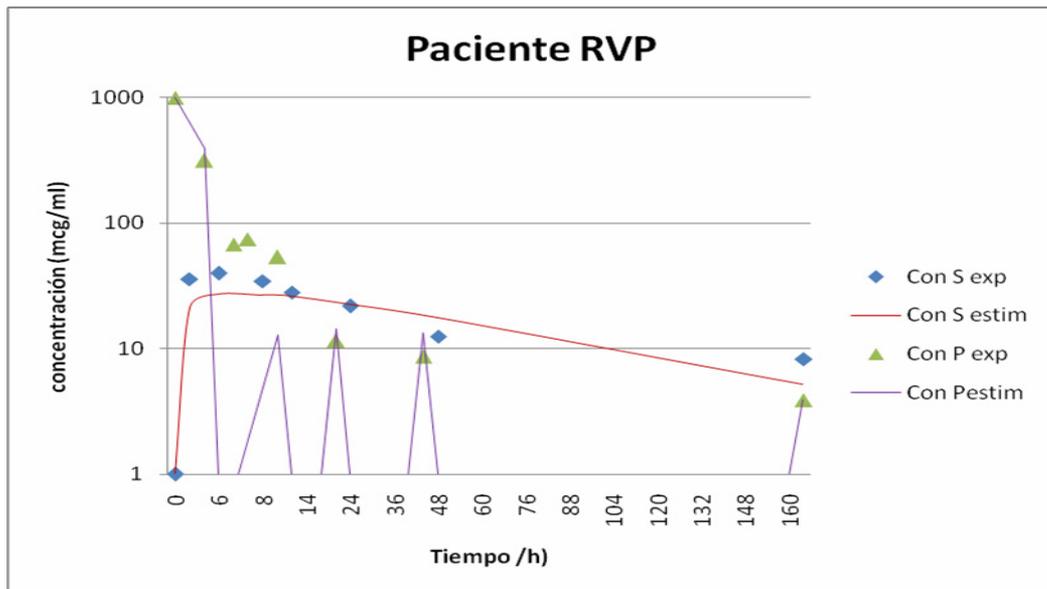


Figura 14. Concentraciones de vancomicina en suero (S) y liquido peritoneal (P). Análisis bicompartimental. Paciente JGB. Se pueden observar tanto las concentraciones experimentales (exp) como las calculadas (estim) por el modelo bicompartimental.

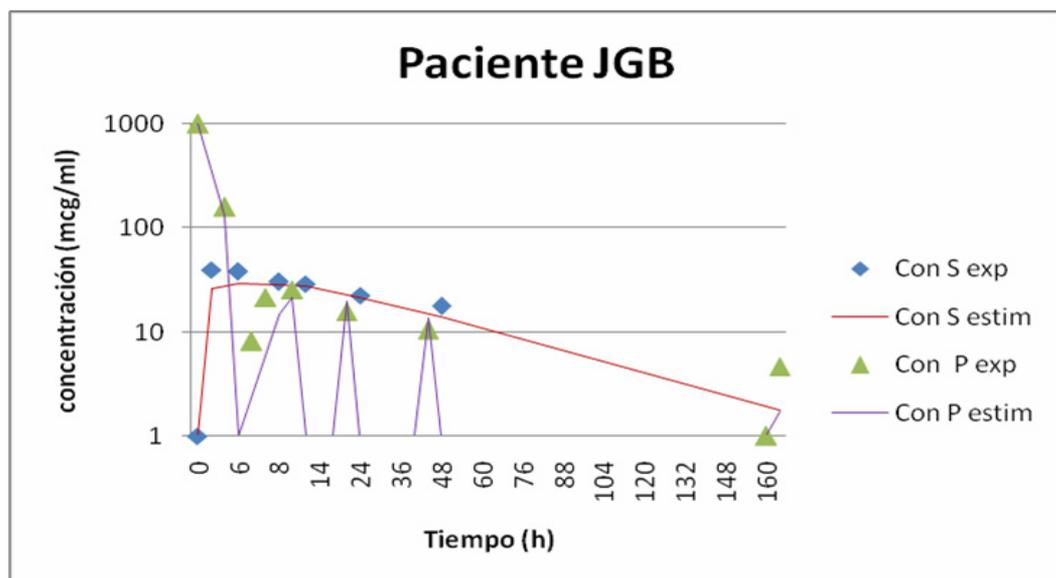


Figura 15. Concentraciones de vancomicina en suero (S) y liquido peritoneal (P). Análisis bicompartimental. Paciente SCH. Se pueden observar tanto las concentraciones experimentales (exp) como las calculadas (estim) por el modelo bicompartimental.

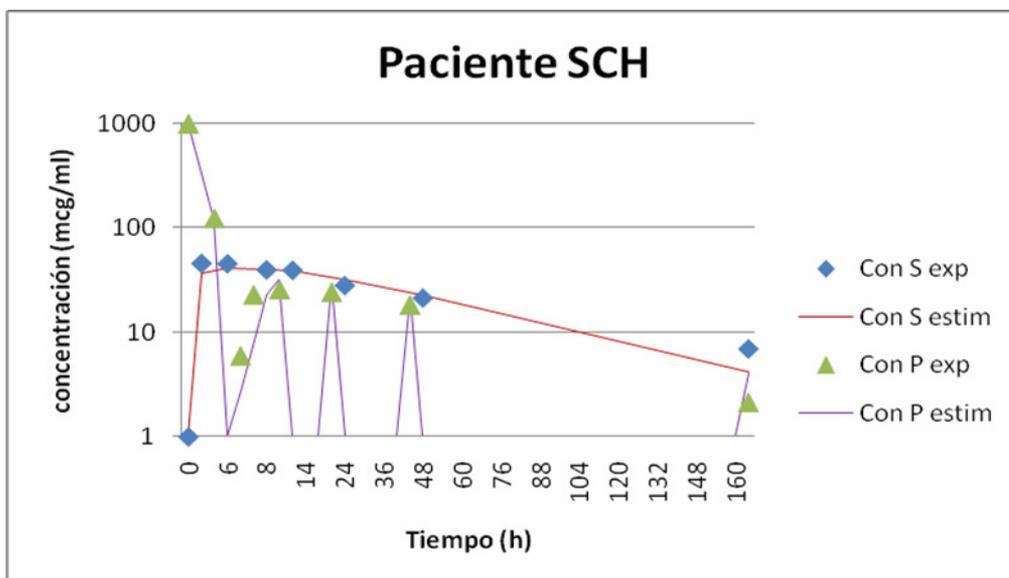


Figura 16. Concentraciones de vancomicina en suero (S) y liquido peritoneal (P). Análisis bicompartimental. Paciente LCC. Se pueden observar tanto las concentraciones experimentales (exp) como las calculadas (estim) por el modelo bicompartimental.

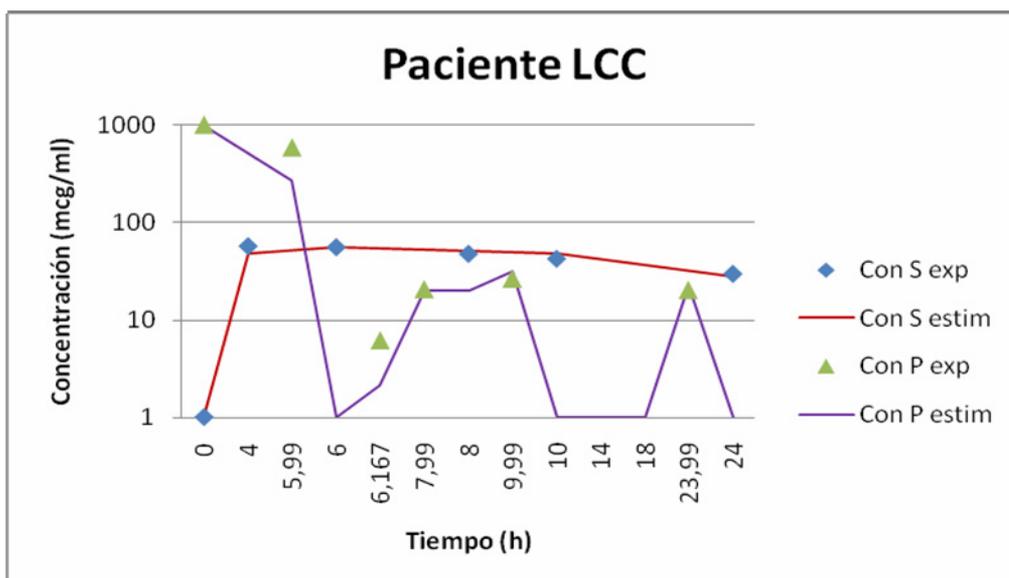


Figura 17. Concentraciones de vancomicina en suero (S) y liquido peritoneal (P). Análisis bicompartimental. Paciente FFG. Se pueden observar tanto las concentraciones experimentales (exp) como las calculadas (estim) por el modelo bicompartimental.

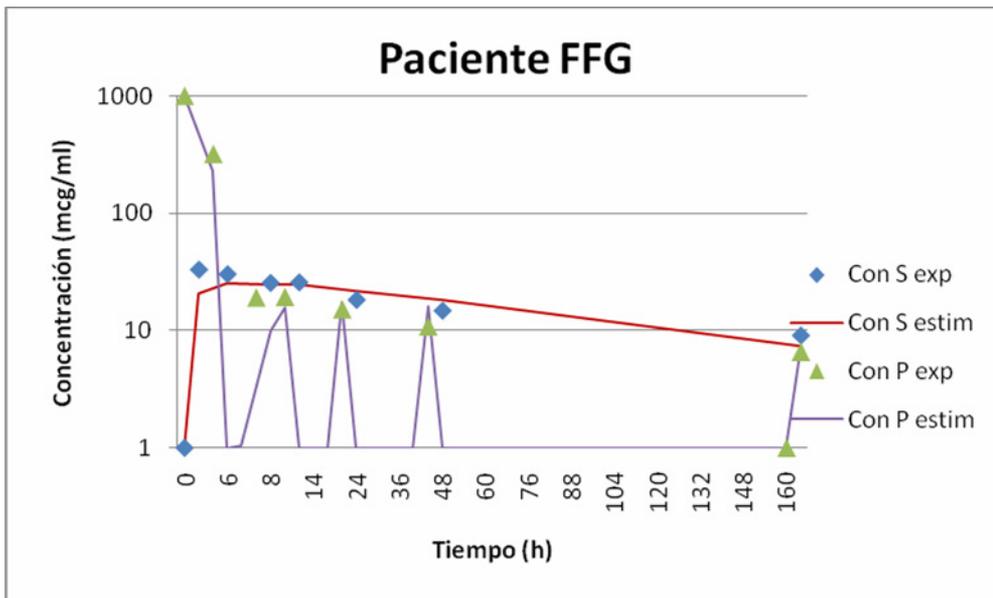


Figura 18. Concentraciones de vancomicina en suero (S) y liquido peritoneal (P). Análisis bicompartimental. Paciente MRC. Se pueden observar tanto las concentraciones experimentales (exp) como las calculadas (estim) por el modelo bicompartimental.

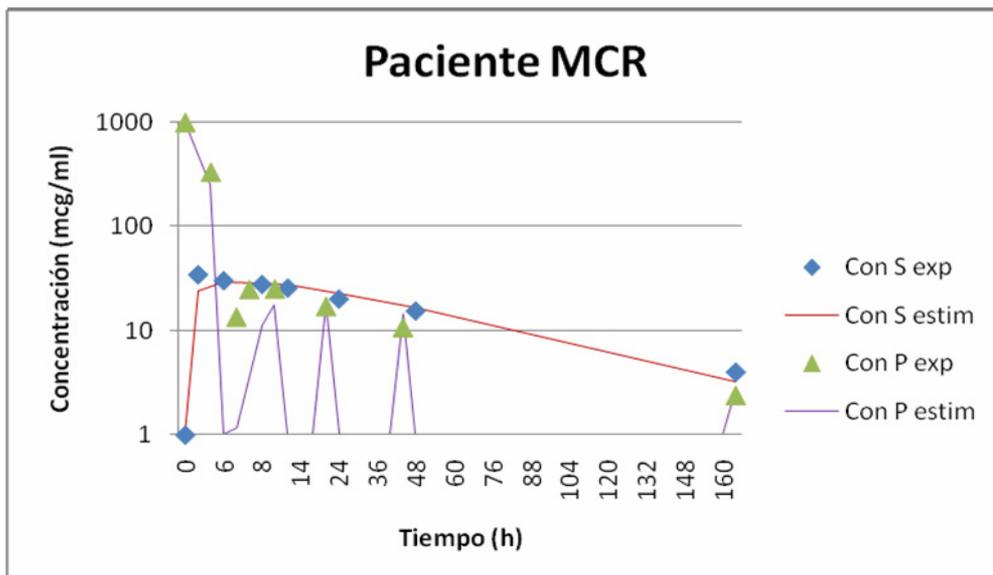


Figura 19. Concentraciones de vancomicina en suero (S) y líquido peritoneal (P). Análisis bicompartimental. Paciente JM. Se pueden observar tanto las concentraciones experimentales (exp) como las calculadas (estim) por el modelo bicompartimental.

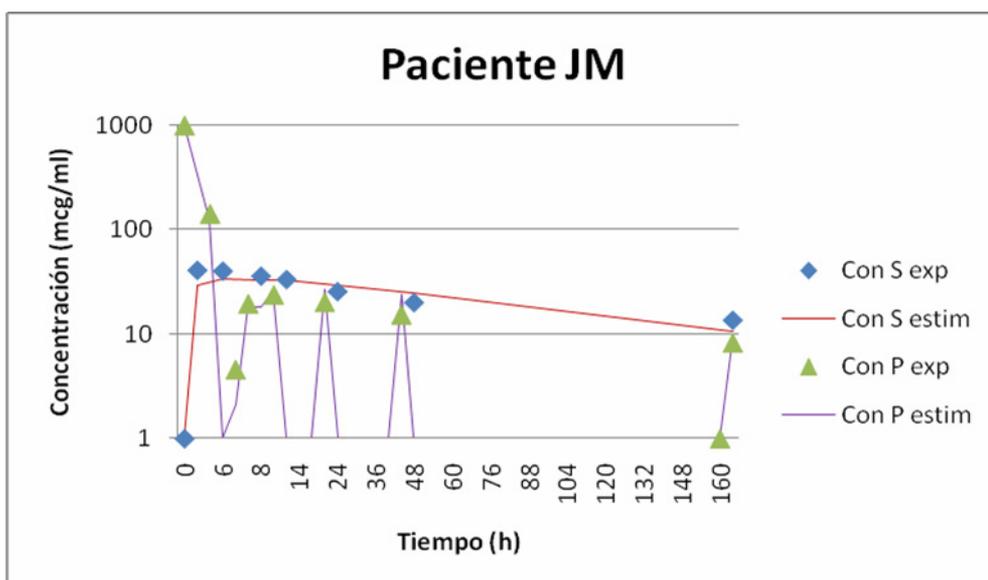


Figura 20. Concentraciones de vancomicina en suero (S) y líquido peritoneal (P). Análisis bicompartimental. Paciente JTG. Se pueden observar tanto las concentraciones experimentales (exp) como las calculadas (estim) por el modelo bicompartimental.

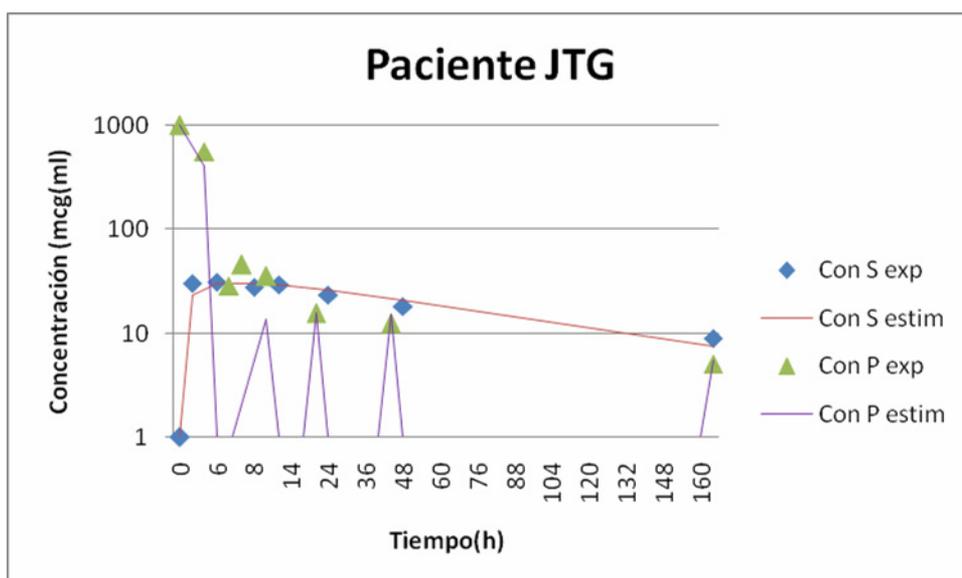
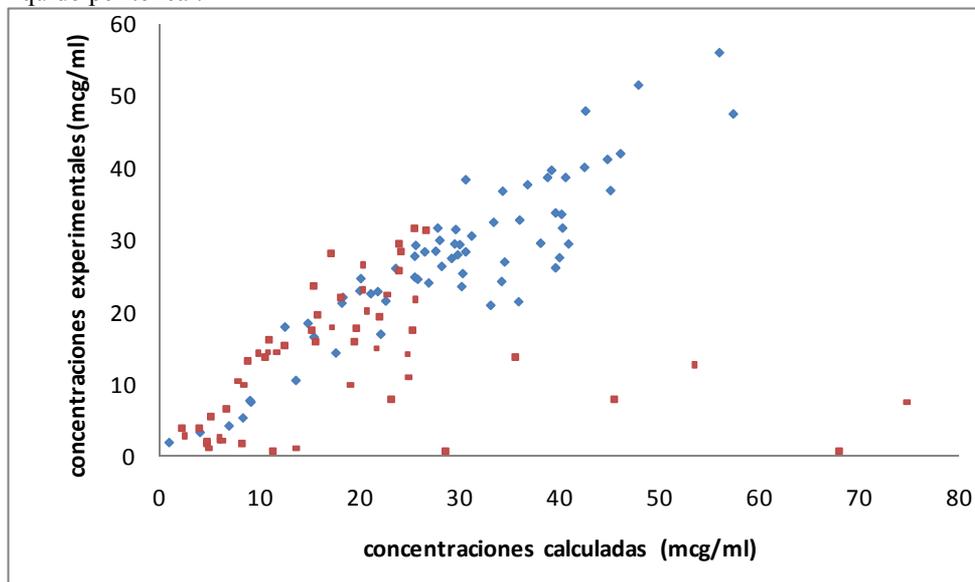


Figura 21. Se presentan las concentraciones experimentales frente a las calculadas, tanto en suero como en líquido peritoneal. En azul, concentraciones séricas, en rojo concentraciones en líquido peritoneal.



3.2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS SECUNDARIOS.

En la tabla 55 se presentan los parámetros farmacocinéticos secundarios con su error estándar obtenidos tras el ajustado al modelo bicompartimental para cada uno de los pacientes de la cohorte 1, así como la media y la desviación estándar.

Tabla 55. Parámetros farmacocinéticos secundarios obtenidos tras el ajustado al modelo bicompartimental definido para la administración de vancomicina en diálisis peritoneal continua ambulatoria en los pacientes de la cohorte 1. Se presentan la constante de distribución del plasma al peritoneo (K_d , en horas^{-1}), la constante de distribución del peritoneo al plasma (K_a , en horas^{-1}), y la constante de eliminación (K_{el} , en horas^{-1}), así como sus respectivos errores estandar (EE).

<i>Paciente</i>	<i>K_a (EE)(h^{-1})</i>	<i>K_d(EE)(h^{-1})</i>	<i>K_{el}(EE)(h^{-1})</i>
FMB	0.390 (0.070)	0.020 (0.002)	0.004 (0.003)
AAA	0.110 (0.030)	0.010 (0.001)	0.013 (0.006)
RVP	0.160 (0.060)	0.010 (0.01)	0.005 (0.002)
JGB	0.370 (0.080)	0.010 (0.02)	0.011 (0.003)
SCH	0.410 (0.110)	0.020 (0.004)	0.006 (0.001)
LCC	0.240 (0.070)	0.020 (0.003)	0.027 (0.007)
FFG	0.260 (0.080)	0.010 (0.002)	0.003 (0.001)
MCR	0.240 (0.050)	0.010 (0.002)	0.008 (0.001)
JM	0.390 (0.080)	0.010 (0.003)	0.001 (0.001)
JTG	0.100 (0.060)	0.010 (0.001)	0.003 (0.001)
X	0.240	0.010	0.005
SD	0.110	0.005	0.007

X: media; SD: desviación estándar.

En los parámetros secundarios obtenidos para la cohorte 1 tras el ajustado con el modelo bicompartimental, apreciamos que, en la constante de distribución del peritoneo al plasma (K_a) existe una cierta variabilidad entre los pacientes con, valores entre 0.390 h^{-1} y 0.100 h^{-1} ; una variabilidad similar observamos en la constante de distribución del plasma hacia el peritoneo (K_d). Sin embargo, la constante de eliminación (K_{el}), muestra una enorme variabilidad, caracterizada por un coeficiente de variación del 140%.

3.3. EVALUACIÓN DEL MÉTODO PROPUESTO PARA EL AJUSTE DE LOS VALORES EXPERIMENTALES.

En la tabla 56 se presentan la suma de cuadrados residuales, la suma de cuadrados ponderada, la desviación estándar residual, los grados de libertad y el AIC para cada uno de los pacientes calculados por el método propuesto para el ajuste de los datos experimentales tras el ajustado del modelo bicompartimental definido para la administración de vancomicina via intraperitoneal en diálisis peritoneal continua ambulatoria en la cohorte 1.

Tabla 56. Representa la evaluación del método propuesto para el ajuste de los valores experimentales, tras el ajustado del modelo bicompartimental definido para la administración de vancomicina via intraperitoneal en diálisis peritoneal continua ambulatoria. Cohorte 1. Se presentan la suma de cuadrados residuales, la ponderada, la desviación estándar residual (SD), los grados de libertad y el AIC para cada uno de los pacientes.

<i>Paciente</i>	<i>Suma de cuadrados (residual)</i>	<i>Suma de cuadrados (Ponderada)</i>	<i>SD (residual)</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>AIC</i>
FMB	255.9	191.6	4.6	9.0	74.3
AAA	1314.0	524.7	7.2	10.0	93.7
RVP	16642.2	421.8	5.9	12.0	102.7
JGB	1280.4	143.3	3.5	12.0	85.4
SCH	220.2	98.1	2.9	12.0	79.4
LCC	97725.1	240.3	5.5	8.0	71.8
FFG	97725.1	240.3	5.5	8.0	71.8
MCR	6966.5	74.8	2.5	12.0	75.1
JM	733.3	219.4	4.3	12.0	86.9
JTG	24454.9	369.3	5.5	12.0	100.6

Si observamos los valores de la suma de cuadrados, tanto la residual como la ponderada, se obtienen valores muy dispersos entre los distintos pacientes, no siendo así con la desviación estándar residual, que es similar para todos ellos así como el valor del AIC.

3.4. RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS BICOMPARTIMENTALES OBTENIDOS CON LOS DATOS ANTROMÉTRICOS DE LOS PACIENTES DE LA COHORTE 1.

En las tablas 57 a 74 se presenta la relación obtenida entre los parámetros farmacocinéticos de los pacientes de la cohorte 1, tras realizar el ajuste con el modelo bicompartimental, y sus respectivos valores antropométricos, mediante un análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de regresión se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor (F)*. Para aquellos que la existencia de ordenada en el origen no fuera significativa, se ha comparado la recta

de regresión sin ordenada frente a la media del parámetro, aplicando el *criterio F de Snedecor (F)*. Para ver si el sexo tenía influencia en los parámetros farmacocinéticos se ha utilizado la prueba no paramétrica de la U Mann-Whitney.

Tabla 57. Se representan las rectas de regresión obtenidas de aclaramiento (Cl) frente a talla, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión, $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Cl = $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * Talla		Cl = $b_{(1)}$ * Talla
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X (EE)	3.601 (2,132)	$2.02 \cdot 10^{-2}$ (0,013)	$1.95 \cdot 10^{-3}$ (0,000)
r	0.501		0.824
SS_r	0.290		0.400

Tabla 58. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Cl representa el aclaramiento, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

Ecuación	F	Significación estadística
Cl = $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * Talla	3.05	p:ns
Cl = $b_{(1)}$ * Talla		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F: 1,11) se observa que el aclaramiento es independiente de la talla de los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 59. Se representan las rectas de regresión obtenidas de aclaramiento (Cl) frente a peso, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Cl= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * peso		Cl = $b_{(1)}$ * peso	
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X (EE)	0.300(0,771)	$2.89 \cdot 10^{-4}$ (0,011)	$4.80 \cdot 10^{-3}$ (0,001)	
r	0.009		0.901	
SS_r	0.380		0.390	

Tabla 60. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Cl representa el aclaramiento, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

Ecuación	F	Significación estadística
Cl= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * peso	0.21	p: ns
Cl = $b_{(1)}$ * peso		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F: 1,08) se observa que el aclaramiento es independiente del peso de los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 61. Se representan las rectas de regresión obtenidas de aclaramiento (Cl) frente a edad, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Cl= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * edad		Cl = $b_{(1)}$ * edad	
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	0.390 (0,297)	$1.18 \cdot 10^{-3}$ (0,005)	$5.22 \cdot 10^{-3}$ (0,001)	
r	0.080		0.820	
SS_r	0.380		0.460	

Tabla 62. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Cl representa el aclaramiento, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

Ecuación	F	Significación estadística.
$Cl = b_{(0)} + b_{(1)} * edad$	1.6	p: ns
$Cl = b_{(1)} * edad$		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F: 1,27) se observa que el aclaramiento es independiente de la edad de los pacientes de la cohorte1.

Tabla 63. Se representan las rectas de regresión obtenidas del volumen de distribución (Vd) frente a talla, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión, $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Vd = $b_{(0)} + b_{(1)} * talla$		Vd = $b_{(1)} * talla$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X (EE)	182.40 (141,44)	0.86(0,86)	0.26(0,03)
r	0.30		0.96
SS_r	1308.01		1579.99

Tabla 64. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Vd representa el volumen de distribución, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

ecuación	F	Significación estadística
$Vd = b_{(0)} + b_{(1)} * talla$	1.66	p: ns
$Vd = b_{(1)} * talla$		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r)

de la misma con la SS_r de la media (F: 1,07) se observa que el volumen de distribución es independiente de la talla de los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 65. Se representan las rectas de regresión obtenidas de volumen de distribución (Vd) frente a peso, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión, $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estandar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Vd= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * peso		Vd = $b_{(1)}$ * peso
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	-33.75(38,82)	1.14 (0,58)	0.65(0,05)
r	0.57		0.97
SS_r	981.32		1074.04

Tabla 66. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Vd representa el volumen de distribución, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

Ecuación	F	Significación estadística.
Vd= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * peso	0.75	p: ns
Vd = $b_{(1)}$ * peso		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F: 1,37) se observa que el volumen de distribución es independiente del peso de los pacientes de la cohorte1.

Tabla 67. Se representan las rectas de regresión obtenidas del Volumen de distribución (Vd) frente a edad, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión, $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estandar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Vd= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * edad		Vd = $b_{(1)}$ * edad
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X (EE)	11.66(14,32)	0.60(0.24)	0.70(0,06)
r	0.61		0.97
SS_r	894.29		968.42

Tabla 68. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística.

Vd representa el volumen de distribución, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

ecuación	F	Significación estadística
Vd= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * edad	0.66	p:ns
Vd = $b_{(1)}$ * edad		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F: 1,52) se observa que el volumen de distribución es independiente de la edad de los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 69. Se representan las rectas de regresión obtenidas del aclaramiento entre compartimentos (Cla) frente a talla, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión, $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Cla= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * talla		Cla = $b_{(1)}$ * talla
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X (EE)	2.04(2.43)	-9.09*10 ⁻³ (0.02)	3.34*10 ⁻³ (0.00)
r	0.20		0.94
SS_r	0.38		0.42

Tabla 70. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Cla representa el aclaramiento entre compartimentos, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

ecuación	F	Significación estadística
Cla= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * talla	0.85	p: ns
Cla= $b_{(1)}$ * talla		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F: 1.05) se observa que el aclaramiento entre compartimentos es independiente de la talla de los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 71. Se representan las rectas de regresión obtenidas del aclaramiento entre compartimentos (Cla) frente a peso, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión, $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estandar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Cla= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * peso		Cla = $b_{(1)}$ * peso
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	0.670(0,787)	$-1.8 \cdot 10^{-3}$ (0,012)	$8.1 \cdot 10^{-3}$ (0,001)
r	0.060		0.930
SS_r	0.400		0.440

Tabla 72. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Cla representa el aclaramiento entre compartimentos, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

ecuación	F	Significación estadística
Cla= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * peso	0.8	p: ns
Cla= $b_{(1)}$ * peso		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F: 1.07) se observa que el aclaramiento entre compartimentos es independiente del peso de los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 73. Se representan las rectas de regresión obtenidas del aclaramiento entre compartimentos (Cla) frente a edad, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (\bar{X}) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Cla= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * edad		Cla = $b_{(1)}$ * edad
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
\bar{X} (EE)	0.560(0,304)	$-2.29 \cdot 10^{-3}$ (0,015)	$8.97 \cdot 10^{-3}$ (0,001)
r	0.016		0.910
SS_r	0.401		0.570

Tabla 74. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, se han comparado ambos modelos, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Cla representa el aclaramiento entre compartimentos, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

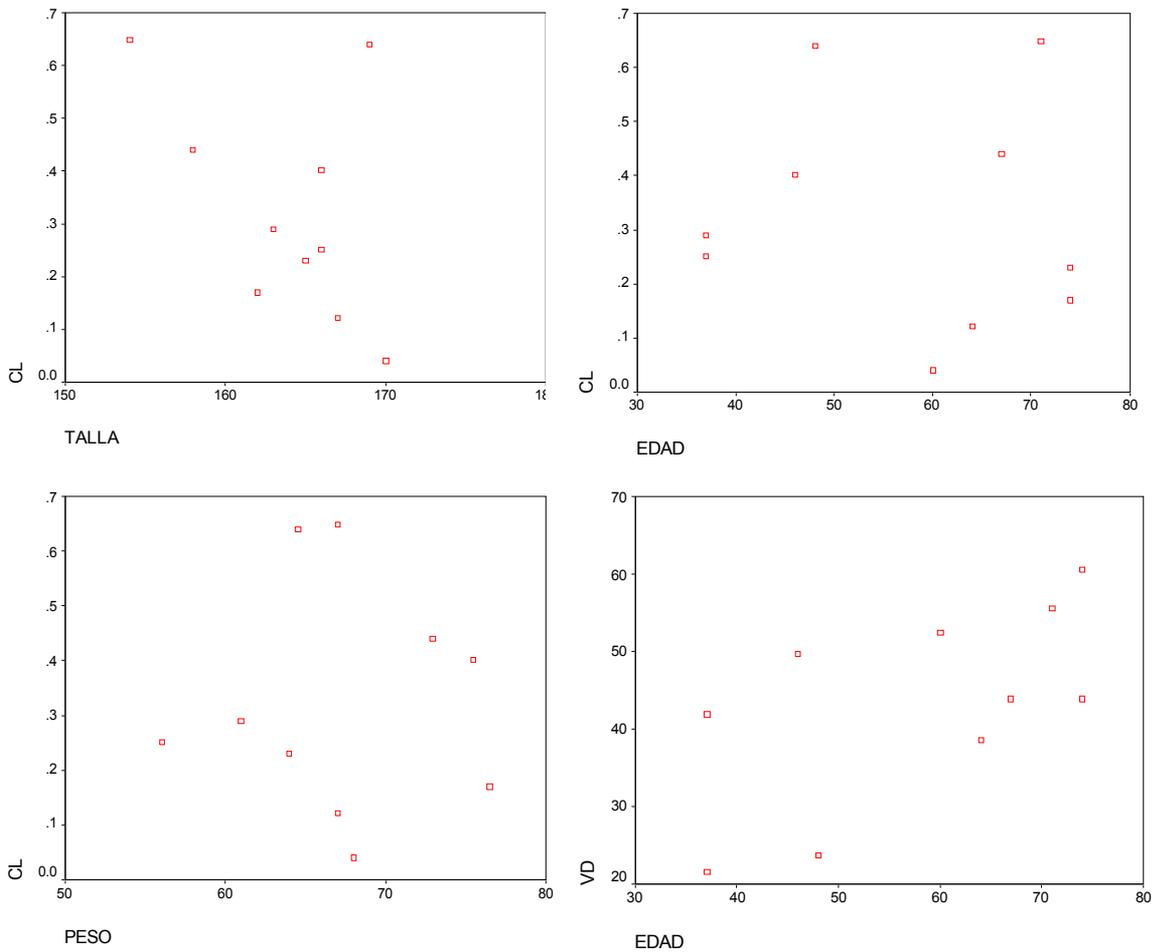
ecuación	F	Significación estadística
Cla= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * edad	3.4	$p: ns$
Cla= $b_{(1)}$ * edad		

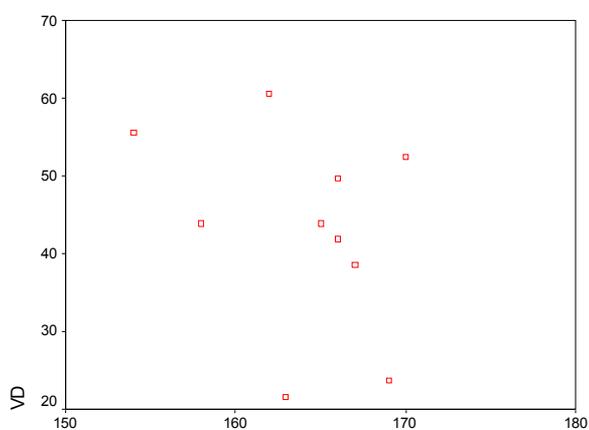
Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F:1.43) se observa que el aclaramiento entre compartimentos es independiente de la edad de los pacientes de la cohorte 1.

Al realizarse la U Mann-Witney para determinar la relación del aclaramiento, el volumen de distribución y el aclaramiento entre compartimentos frente al sexo no se han encontrado relación entre ambos.

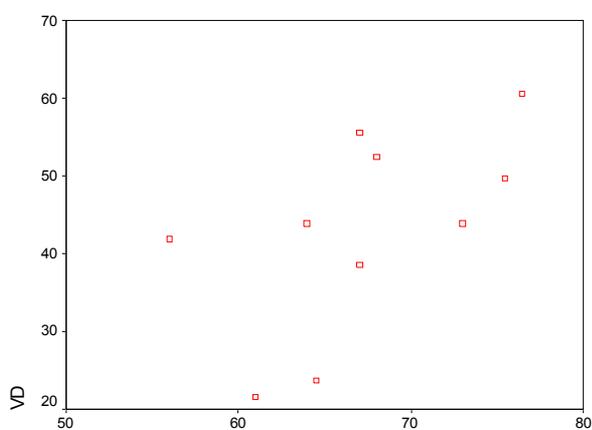
En la figura 22 se representan todas las rectas de regresión realizadas.

Figura 22. Rectas de regresión de los parámetros farmacocinéticos frente a los parámetros antropométricos. Cl: Aclaramiento (L/h), Cla : Aclaramiento entre compartimentos (L/h), Vd: Volumen de distribución (L), Peso en kg, Talla en cm y edad en años.

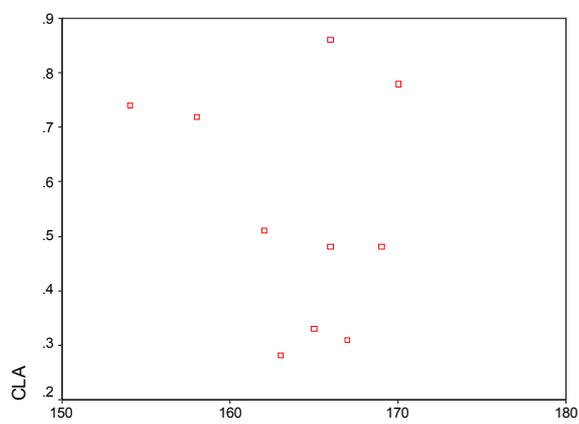




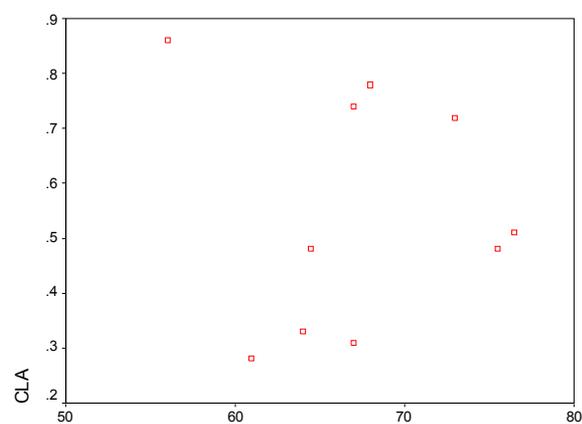
TALLA



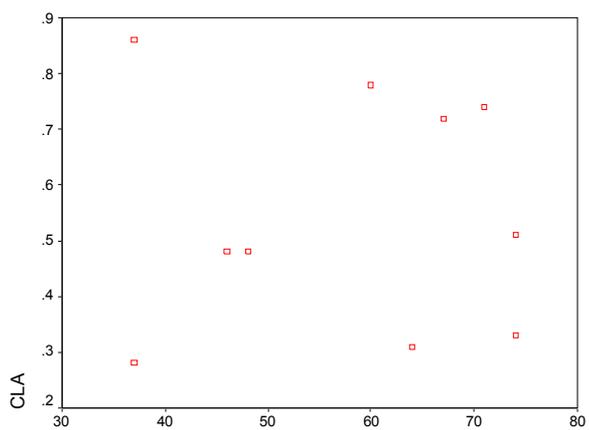
PESO



TALLA



PESO



EDAD

3.5. RELACIÓN ENTRE EL ACLARAMIENTO DE VANCOMICINA Y LA CONSTANTE DE ELIMINACIÓN, LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL Y EL ACLARAMIENTO DE CRETININA DE LOS PACIENTES.

En la tabla 75 se muestran los aclaramientos de creatinina de la primera cohorte de pacientes.

Tabla 75. Aclaramientos de creatinina (CL_{Cr}) en los pacientes de la cohorte 1 (en ml/min y en L/h/kg). Los aclaramientos de creatinina de los pacientes se han obtenido a partir de la determinación en orina de 24 horas y de las concentraciones séricas de urea y creatinina efectuadas por el Servicio de análisis clínicos del Hospital General de Castellón. (-) No se disponía del dato.

PACIENTE	CL _{Cr} (ml/min)	CL _{Cr} (L/h/Kg)
FMB	0.000	0.000
AAA	1.940	0.002
RVP	0.000	0.000
JGB	10.200	0.009
SCH	4.020	0.004
LCC	8.680	0.008
FFG	5.370	0.004
MCR	-	-
JM	6.340	0.006
JTG	0.000	0.000

Como se puede observar existe una amplia variabilidad en los aclaramientos de creatinina en los pacientes de la cohorte 1 ya que los pacientes con diálisis peritoneal presentan diferentes grados de disfunción renal.

En la tabla 76 se representan los aclaramientos de vancomicina de la primera cohorte de pacientes calculados a partir del modelo bicompartimental.

Tabla 76. Aclaramiento de vancomicina de la cohorte 1 calculados a partir del modelo bicompartimental. (se presentan en L/h y en L/h/kg).

PACIENTE	CL _T (L/h/Kg)	CL _T (L/h)
FMB	0.002	0.16
AAA	0.005	0.29
RVP	0.004	0.23
JGB	0.009	0.65
SCH	0.004	0.25
LCC	0.009	0.64
FFG	0.002	0.17
MCR	0.005	0.40
JM	0.0006	0.04
JTG	0.002	0.12

En la tabla 77 se muestran los datos de la FRR, calculado a partir de la fórmula=(Aclaramiento urea+ Aclaramiento creatinina)/ 2, de la primera cohorte de pacientes con la que se ha realizado la recta de regresión que representa los aclaramientos de vancomicina de nuestros de pacientes frente a la FRR.

Tabla 77. Función renal residual (FRR) de la cohorte 1, calculado a partir de la fórmula=(Aclaramiento urea+ Aclaramiento creatinina)/2 en mil/min y en L/h/kg

PACIENTE	FRR (mil/min)	FRR (L/kg/h)
FMB	0.00	0.0000
AAA	1.53	0.0015
RVP	0.00	0.0000
JGB	3.99	0.0035
SCH	2.37	0.0025
LCC	5.52	0.0050
FFG	0.47	0.0004
MCR	1.57	0.0012
JM	7.48	0.0066
JTG	0.00	0.0000

También observamos que existe una amplia variabilidad en la función renal residual de los pacientes de la cohorte 1, debido a que los pacientes con diálisis peritoneal presentan muy diferentes grados de disfunción renal.

En la tabla 78 se muestran los datos de la constante de eliminación (Kel), calculados a partir del modelo bicompartimental, en los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 78. Constante de eliminación (Kel) de la cohorte 1 calculados a partir del modelo bicompartimental. (se presentan en h^{-1})

PACIENTE	Kel (h^{-1})
FMB	0.004
AAA	0.013
RVP	0.005
JGB	0.011
SCH	0.006
LCC	0.027
FFG	0.003
MCR	0.008
JM	0.001
JTG	0.003

La tabla 79 muestra los parámetros del análisis de regresión entre la función renal residual (FRR) y el aclaramiento de vancomicina (Cl_v). La tabla 80 muestra el análisis de regresión entre el aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) y el aclaramiento de vancomicina (Cl_v). La tabla 81 muestra el análisis de regresión entre la FRR y la constante de eliminación (Kel). La tabla 82 muestra el análisis de regresión entre el aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) y la constante de eliminación (Kel) Se han realizado las rectas de regresión con ordenada en el origen, ya que esta representa el aclaramiento no renal de los pacientes.

Tabla 79. Recta de regresión lineal de la función renal residual (FRR) de los pacientes de la cohorte 1 frente al aclaramiento de Vancomicina (Cl_v) obtenido de estos pacientes tras aplicar el modelo bicompartimental de primer orden. $b_{(0)}$ representa la ordenada y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas. Se presentan los valores medios (X), sus respectivos errores estandar (EE) y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SSr) y la significación estadística.

$Cl_v = b_{(0)} + b_{(1)} * FRR$		
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	0.242(0.092)	25.842 (30.542)
r		0.287
SS _r		0.360
S. estadística		ns

Tabla 80. Recta de regresión lineal del aclaramiento de creatinina(Cl_{cr}) de los pacientes de la cohorte 1 frente al aclaramiento de Vancomicina (Cl_v) obtenido de estos pacientes tras aplicar el modelo bicompartimental de primer orden. $b_{(0)}$ representa la ordenada y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas. Se presentan los valores medios (X), sus respectivos errores estandar (EE) y el coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SSr) y la significación estadística.

$Cl_v = b_{(0)} + b_{(1)} * Cl_{cr}$		
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	0.133(0.087)	0.618 (0.268)
r		0.658
SSr		0.215
S. estadística		ns

Tabla 81. Recta de regresión lineal de la función renal residual (FRR) de los pacientes de la cohorte 1 frente a la constante de eliminación (Kel) obtenido de estos pacientes tras aplicar el modelo bicompartimental de primer orden. $b_{(0)}$ representa la ordenada y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas. Se presentan los valores medios (X), sus respectivos errores estandar (EE) y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SSr) y la significación estadística.

$Kel = b_{(0)} + b_{(1)} * FRR$		
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	$1.07 * 10^{-2}$ (0.005)	$4.46 * 10^{-2}$ (1.531)
r		0.010
SSr		$9.035 * 10^{-4}$
S. estadística		ns

Tabla 82. Recta de regresión lineal del aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) de los pacientes de la cohorte 1 frente a la constante de eliminación (Kel) obtenido de estos pacientes tras aplicar el modelo bicompartimental de primer orden. $b_{(0)}$ representa la ordenada y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas. Se presentan los valores medios (X), sus respectivos errores estandar (EE) y el coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SSr) y la significación estadística.

$Kel = b_{(0)} + b_{(1)} * Cl_{cr}$		
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	$1.07 * 10^{-2}$ (0.006)	$1.52 * 10^{-2}$ (0.017)
r		0.034
SSr		$8.93 * 10^{-4}$
S. estadística		ns

Tras realizar los análisis de regresión de todas las rectas se observa que ni el aclaramiento de creatinina de los pacientes ni la función renal residual tienen relación con los aclaramientos de vancomicina y con la constante de eliminación de la primera cohorte de pacientes calculados a partir del modelo bicompartimental.

4. ANÁLISIS CINÉTICO MONOCOMPARTIMENTAL DE ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DE PRIMER ORDEN.

En el análisis monocompartimental se ha utilizado la concentración en líquido peritoneal a las 6 horas y las concentraciones séricas a las 0, 4, 6, 8, 10, 24, 48 y 168 horas.

4.1. DEFINICIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.

En la definición de los parámetros farmacocinéticos iniciales se ha utilizado los datos experimentales de los pacientes de la cohorte 1.

4.1.1 DEFINICIÓN DE LOS PARÁMETROS INICIALES.

4.1.1.1. VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN (Vd).

El valor inicial del volumen de distribución (Vd) se ha calculado, con el programa PKS® (opción UTILITY) mediante un análisis no compartimental a partir de los datos obtenidos en suero, en los pacientes de la cohorte 1. La media de los Vd obtenidos para cada paciente proporciona un Vd inicial, para realizar la estimación del modelo, de 0.40 L/Kg. En la tabla 83 se presentan los valores individuales de los volúmenes de distribución.

Tabla 83. Valores de los volúmenes de distribución (Vd) obtenidos en los pacientes tras realizar el análisis no compartimental a partir de los datos obtenidos en plasma de la cohorte 1, El Vd se presenta en L y en L/kg.

PACIENTE	Vd(L)	Vd(L/kg)
FMB	25.05	0.34
AAA	23.96	0.39
RVP	38.46	0.60
JGB	16.75	0.25
SCH	22.66	0.40
LLC	18.86	0.29
FFG	41.57	0.54
MRC	29.27	0.39
JM	31.31	0.46
JTG	33.27	0.49
X	27.05	0.40
SD	7.73	0.10

Media (X) y desviación estandar (SD)

4.1.1.2. CONSTANTE DE ELIMINACIÓN (Kel).

El valor inicial de la constante de eliminación (Kel) se ha calculado mediante una regresión lineal a partir de las concentraciones de vancomicina obtenidas en el suero a las 8, 10, 24,48 y 168 horas (cinco últimos valores), para cada uno de los pacientes. En la tabla 84 se presentan las rectas de regresión obtenidas para cada paciente y la media de las pendientes de estas de donde se obtiene el valor de Kel. La media de las pendientes obtenidas al realizar dichas rectas de regresión proporciona un valor inicial de Kel para el ajuste del modelo.

Tabla 84. Rectas de regresión lineal de las últimas 5 concentraciones plasmáticas experimentales (a las 8,10,24,48 y 168h postinfusión) obtenidas para cada paciente de la cohorte 1, VAN_{exp}^{SER} : Concentración experimental, t: Tiempo; SD: desviación estandar, $b_{(0)}$: ordenada en el origen, $b_{(1)}$: pendiente.

PACIENTE	RECTA DE REGRESION $VAN_{exp}=b_{(0)} + b_{(i)} * t$	
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$
FMB	37.02	-0.23
AAA	39.15	-0.39
RVP	27.83	-0.31t
JGB	29.40	-0.18
SCH	36.42	-0.19
LCC	54.82	-1.05
FFG	23.54	$-9.38*10^{-2}$
MCR	25.41	-0.13
JM	31.93	-0.12
JTG	27.74	-0.12
X		0.19
SD		0.28

Como parámetro inicial de la constante de eliminación se utilizará el valor medio de la pendiente.

4.1.1.3. CONSTANTE DE ABSORCIÓN (K_a).

Para calcular el valor inicial de la constante de absorción (K_a) se utilizan las concentraciones obtenidas en peritoneo a tiempo cero (concentración administrada) y a las 6 horas (primer recambio). A partir de la ecuación 6, donde Conc.A es la concentración administrada y Conc 6h es la concentración obtenida a las 6 horas, se obtiene el valor de la constante de velocidad del proceso que asimilaremos a la constante de absorción (K_a) desde el peritoneo al plasma. En la tabla 85 se presentan los valores individuales de esta K_a en los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 85. Valores de la constante de velocidad de paso (en h^{-1}) desde peritoneo a plasma que se asimila a la constante de absorción (K_a) del modelo.

PACIENTE	K_a (h^{-1})
FMB	0.30
AAA	0.13
RVP	0.18
JGB	0.29
SCH	0.34
LCC	0.08
FFG	0.18
MCR	0.17
JM	0.32
JTG	0.09
X	0.18
DS	0.09

X: Media, SD: Desviación estandar .

4.1.1.4. CALCULO DE LA DOSIS ABSORBIDA.

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 86).

Tabla 86. Dosis absorbida por cada paciente. Se obtiene a partir de la ecuación:
 $Q_{abs} = (961.7 \times Vol \text{ (ml)}) / 1000 - (conc. \text{ rem. } 6h \times Vol \text{ (ml)}) / 6h / 1000$.

PACIENTE	Concentración administrada*	Volumen administrado	Concentración remanente 6h	Volumen recogido tras 1º recambio 6h.	Cantidad absorbida
FMB	961.7 µg/ml	2000 ml	150.8 µg/ml	2000.0ml	1621.8mg
AAA	961.7 µg/ml	2000 ml	420.0 µg/ml	2250.0ml	978.4mg
RVP	961.7 µg/ml	2000 ml	315.0 µg/ml	2400.0ml	1168.4mg
JGB	961.7 µg/ml	2000 ml	159.0 µg/ml	2200.0ml	1575.4mg
SCH	961.7 µg/ml	2000 ml	123.1 µg/ml	2300.0ml	1641.3mg
LCC	961.7 µg/ml	2000 ml	584.3 µg/ml	1600.0ml	989,5mg
FFG	961.7 µg/ml	2000 ml	320.1 µg/ml	2000.0ml	1284.2mg
MCR	961.7 µg/ml	2000 ml	333.4 µg/ml	1800.0ml	1324.3mg
JM	961.7 µg/ml	2000 ml	142.3 µg/ml	2000.0ml	1637.8mg
JTG	961.7 µg/ml	2000 ml	556.6 µg/ml	2200.0ml	1224,5mg
X			310.5 µg/ml	2260.3ml	1100.7 mg
DS			169.9 µg/ml	244.1ml	117,5 mg

*Este dato proviene del estudio de estabilidad (Montañés 00).

X: Media,;SD: Desviación estándar.

Como podemos observar, la cantidad media absorbida es de 1100.7 mg y presenta un coeficiente de variación del 90% lo que nos da una idea de la dispersión de este dato.

4.1.2. PRIMERA ETAPA: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS OBTENIDOS POR REGRESIÓN NO LINEAL.

Para obtener los parámetros individuales se ha realizado una regresión no lineal con el programa PKS®, a partir de la dosis absorbida por cada paciente, las concentraciones experimentales en plasma y los parámetros iniciales definidos anteriormente. Al finalizar esta primera etapa se pueden definir los parámetros poblacionales como la media de los parámetros individuales obtenidos para cada paciente mediante regresión no lineal. Estos resultados se muestran en la tabla 87.

Tabla 87. Parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos mediante regresión no lineal con el programa PKS®. Vd; Volumen de distribución en l/kg; Cl: Aclaramiento en l/h/kg; Ka: Constante de absorción en h⁻¹.

<i>Paciente</i>	<i>Parámetro Farmacocinético</i>		
	Vd (l/kg)	Cl (l/h/kg)	Ka(h⁻¹)
FMB	0.56	0.005	2.40
AAA	0.36	0.006	1.10
RVP	0.53	0.005	1.61
JGB	0.57	0.012	2.30
SCH	0.68	0.008	2.31
LCC	0.26	0.006	2.42
FFG	0.58	0.004	2.9 1
MCR	0.57	0.007	2.41
JM	0.65	0.004	2.30
JTG	0.61	0.005	2.40
X	0.52	0.006	2.15
SD	0.13	0.002	0.50

SD: Desviación estándar. X: Media.

Tras el ajustado de la primera etapa con el modelo monocompartimental, vemos que el aclaramiento total es muy similar para todos los pacientes y solamente en el paciente JGB es superiores a 0.008. En cuanto al volumen de distribución se obtienen valores entre 0.36 y 0.65 L/kg en todos los casos, excepto en el paciente: LCC que el valor es inferior: 0.26 L/kg y en el paciente SCH que es superior 0.68 L/kg Si observamos la constante de absorción, la variabilidad es mínima entre pacientes.

4.1.3. SEGUNDA ETAPA. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS OBTENIDOS POR UNA TÉCNICA BAYESIANA.

Para obtener los parámetros farmacocinéticos finales se ha utilizado el método bayesiano con el programa PKS®, cuyos resultados para cada paciente se muestran en la tabla 88. Como valores medios de los parámetros individuales se obtienen los

parámetros poblacionales finales de la vancomicina administrada por vía intraperitoneal en un modelo monocompartmental.

Tabla 88. Parámetros finales de vancomicina intraperitoneal obtenidos mediante el método bayesiano con el programa PKS. Vd; Volumen de distribución en l/kg; Cl: Aclaramiento en l/h/kg; Ka: Constante de absorción en h⁻¹.

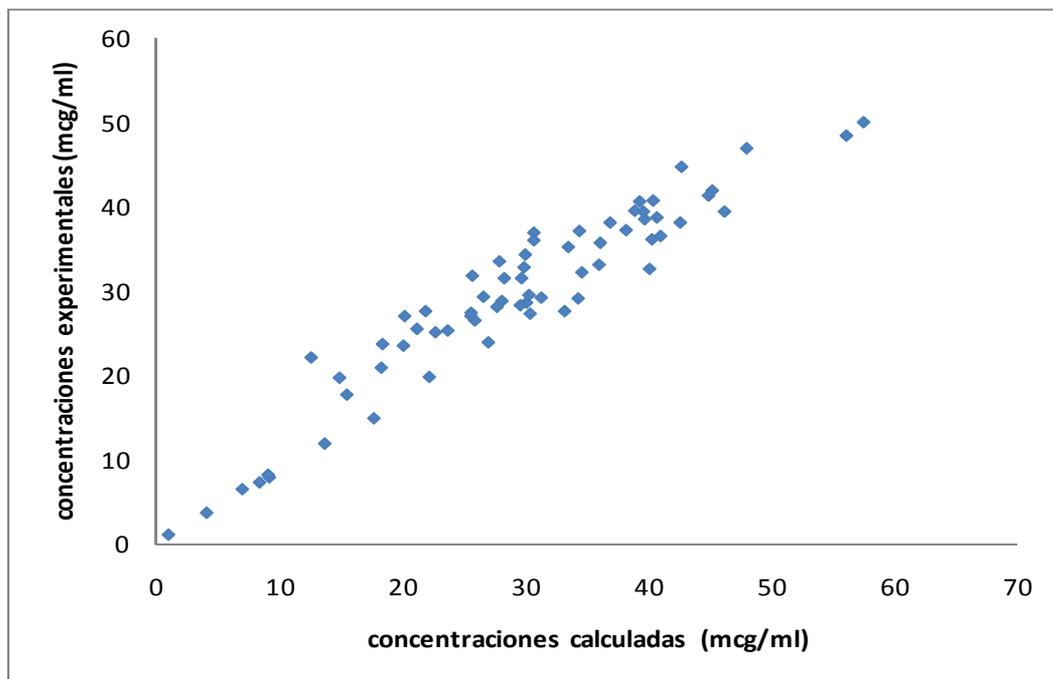
<i>Paciente</i>	<i>Parámetro Farmacocinético</i>		
	Vd (l/kg)	Cl (l/h/kg)	Ka (h⁻¹)
FMB	0.55	0.006	2.14
AAA	0.37	0.006	2.16
RVP	0.53	0.005	2.12
JGB	0.56	0.012	2.14
SCH	0.60	0.005	2.14
LCC	0.67	0.008	2.16
FFG	0.28	0.006	2.12
MCR	0.59	0.004	2.14
JM	0.56	0.007	2.14
JTG	0.64	0.004	2.14
X	0.52	0.006	2.14
SD	0.12	0.002	0.10

SD: Desviación estándar. X: Media.

Tras el ajustado con el modelo monocompartmental, vemos que el aclaramiento total es muy similar para todos los pacientes y solamente en dos pacientes: JGB y LCC, su valor es superior a 0.007. En cuanto al volumen de distribución, se obtienen valores entre 0.50 y 0.67 l/kg en todos los casos, excepto en dos pacientes, AAA y FFG con valores de: 0.37 y 0.28l/kg, respectivamente. Si observamos la constante de absorción, la variabilidad es mínima entre pacientes.

En la figura la figura 23 se presentan las concentraciones experimentales frente a las calculadas por el modelo monocompartmental.

Figura 23. Se presentan las concentraciones experimentales frente a las calculadas por el modelo monocompartimental.



4.2. RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS FINALES Y LOS VALORES ANTROPOMÉTRICOS DE LOS PACIENTES.

En las tablas 89-106 se presenta la relación obtenida entre los parámetros farmacocinéticos de los pacientes de la cohorte 1 tras realizar el ajuste con el modelo monocompartimental y sus respectivos valores antropométricos. Se han analizado estos valores mediante regresión lineal por mínimos cuadrados. Para la determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de regresión, se han comparado ambos modelos aplicando el *criterio F de Snedecor*. (*F*). Para aquellos que la existencia de ordenada en el origen no fuera significativa, se ha comparado la recta de regresión sin ordenada frente a la media del parámetro, aplicando el *criterio F de Snedecor* (*F*). Para ver si el sexo tenía influencia en los parámetros farmacocinéticos se ha utilizado la prueba no paramétrica de la U Mann-Whitney.

Tabla 89. Se representan las rectas de regresión obtenidas entre el aclaramiento (Cl) y la talla, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estandar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Cl= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * Talla		Cl = $b_{(1)}$ * Talla
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X (EE)	3.9 (1.29)	-2.16*10 ⁻² (0.01)	2.55*10 ⁻³ (0.00)
r	0.70		0.94
SS _r	0.11		0.24

Tabla 90. Determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Cl representa el aclaramiento, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

Ecuación	F	Significación estadística
Cl= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * Talla	9.92	p<0.05
Cl = $b_{(1)}$ * Talla		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida presenta ordenada en el origen, ya que se obtiene un valor de F de snedecor significativo ($p<0,05$), con lo cual entre el aclaramiento y la talla de los pacientes de la cohorte 1 existe una correlación lineal (r: 0.70). El modelo de regresión lineal obtenido es: $Cl = 3,9 - 2,16 * 10^{-2} * Talla$.

Tabla 91. Se representan las rectas de regresión obtenidas entre el aclaramiento (Cl) y la peso, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión, $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estandar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Cl= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * peso		Cl = $b_{(1)}$ * peso
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X (EE)	0.380(0.571)	5.390*10 ⁻⁴ (0.008)	6.200*10 ⁻³ (0.001)
r	0.230		0.940
SS _r	0.210		0.220

Tabla 92 .Determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. CI representa el aclaramiento, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

Ecuación	F	Significación estadística
CI= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * peso	0.5	p: <i>ns</i>
CI = $b_{(1)}$ * peso		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F:1,04) se observa que el aclaramiento es independiente del peso de los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 93. Se representan las rectas de regresión obtenidas entre el aclaramiento (CI) y la edad, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estandar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	CI= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * edad		CI = $b_{(1)}$ * edad	
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	0.410 (0.220)	$1.990 \cdot 10^{-4}$ (0.004)	$6.910 \cdot 10^{-3}$ (0.001)	
r	0.200		0.90	
SS_r	0.21		0.30	

Tabla 94.Determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. CI representa el aclaramiento, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

ecuación	F	Significación estadística
CI= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * edad	4.5	p: <i>ns</i>
CI = $b_{(1)}$ * edad		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F:1,42) se observa que el aclaramiento es independiente de la edad de los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 95. Se representan las rectas de regresión obtenidas entre el volumen de distribución (Vd) y la talla, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Vd= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * talla		Vd = $b_{(1)}$ * talla
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X (EE)	83.40 (103.80)	2.90(0.63)	0.22(0.02)
r	0.20		0.97
SS_r			

Tabla 96. Determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Vd representa el volumen de distribución, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

ecuación	F	Significación rdtasdistica
Vd= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * talla	0.64	p: ns
Vd= $b_{(1)}$ * talla		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F:1,00) se observa que el Volumen de distribución es independiente de la talla de los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 97. Se representan las rectas de regresión obtenidas entre el volumen de distribución (Vd) y el peso, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Vd= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * peso		Vd = $b_{(1)}$ * peso
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	-15.9(27,71)	0.77(0.41)	0.54(0.36)
r	0.56		0.98
SS_r	500.22		521.04

Tabla 98. Determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Vd representa el volumen de distribución, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

ecuación	F	Signifiación estadística
$Vd = b_{(0)} + b_{(1)} * \text{peso}$	0.33	$p: ns$
$Vd = b_{(1)} * \text{peso}$		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F: 13,87; $p < 0.001$) se observa que entre el volumen de distribución y el peso de los pacientes de la cohorte 1 existe una correlación lineal ($r: 0.98$). El modelo de regresión lineal obtenido es:

$$Vd = 0,54 * \text{peso.}$$

Tabla 99. Se representan las rectas de regresión obtenidas entre el Volumen de distribución (Vd) y la edad, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	$Vd = b_{(0)} + b_{(1)} * \text{edad}$		$Vd = b_{(1)} * \text{edad}$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X (EE)	19.20(11.31)	0.30(0.19)	0.60(0.05)
r	0.50		0.97
SS_r	558.40		759.68

Tabla 100. Determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Vd representa el volumen de distribución, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

ecuación	F	Signifiación estadística
$Vd = b_{(0)} + b_{(1)} * \text{edad}$	2.88	$p: ns$
$Vd = b_{(1)} * \text{edad}$		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida no presenta ordenada en el origen, y al comparar la suma de cuadrados residuales (SS_r) de la misma con la SS_r de la media (F:1,05) se observa que el volumen de distribución es independiente de la edad de los pacientes de la cohorte 1.

Tabla 101. Se representan las rectas de regresión obtenidas entre la constante de absorción (Ka) y la talla, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	Ka= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * talla		Ka= $b_{(1)}$ * talla
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X (EE)	2.215(0.154)	$-4.545 * 10^{-4}$ (0.001)	$1.300 * 10^{-3}$ (0.000)
r	0.170		1.000
SS_r	$1.55 * 10^{-3}$		$4.16 * 10^{-2}$

Tabla 102. Determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. Ka representa la constante de absorción, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

ecuación	F	Significación estadística
Ka= $b_{(0)}$ + $b_{(1)}$ * talla	222	$p < 0.001$
Ka= $b_{(1)}$ * talla		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida presenta ordenada en el origen, ya que se obtiene un valor de F de snedecor significativo ($p < 0,001$), con lo cual la constante de absorción y la talla de los pacientes de la cohorte 1 existe una correlación lineal (r: 0.17). El modelo de regresión lineal obtenido es: $Ka = 2,21 - 4,55 * 10^{-4} * Talla$.

Tabla 103. Se representan las rectas de regresión obtenidas entre la constante de absorción (K_a) y el peso, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	$K_a = b_{(0)} + b_{(1)} * \text{peso}$		$K_a = b_{(1)} * \text{peso}$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	2.180(0,047)	$-6.200 * 10^{-4}$ (0.001)	$3.160 * 10^{-2}$ (0.001)
r	0.300		0.990
SS_r	$1.145 * 10^{-3}$		0.38

Tabla 104. Determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. K_a representa la constante de absorción, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

ecuación	F	Signifiación estadística
$K_a = b_{(0)} + b_{(1)} * \text{peso}$	2100	$p < 0.001$
$K_a = b_{(1)} * \text{peso}$		

Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida presenta ordenada en el origen, ya que se obtiene un valor de F de snedecor significativo ($p < 0,001$), con lo cual la constante de absorción y el peso de los pacientes de la cohorte 1 existe una correlación lineal (r : 0.30). El modelo de regresión lineal obtenido es: $K_a = 2,18 - 6,20 * 10^{-4} * \text{peso}$

Tabla 105. Se representan las rectas de regresión obtenidas entre la constante de absorción (K_a) y la edad, con y sin ordenada en el origen. Se presentan los valores medios (X) de los parámetros de regresión $b_{(0)}$ ordenada en el origen y $b_{(1)}$ pendiente, sus respectivos errores estándar (EE), y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SS_r).

	$K_a = b_{(0)} + b_{(1)} * \text{edad}$		$K_a = b_{(1)} * \text{edad}$
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	2.170(0.016)	$-4.980 * 10^{-4}$ (0.000)	$3.490 * 10^{-2}$ (0.003)
r	0.540		0.970
SS_r	$1.12 * 10^{-3}$		2.56

Tabla 106. Determinación de la existencia o no de ordenada en el origen de las rectas de calibración, aplicando el *criterio F de Snedecor*. Se presentan la F de Snedecor (F) y la significación estadística. K_a representa la constante de absorción, $b_{(0)}$ representa la ordenada en el origen y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas.

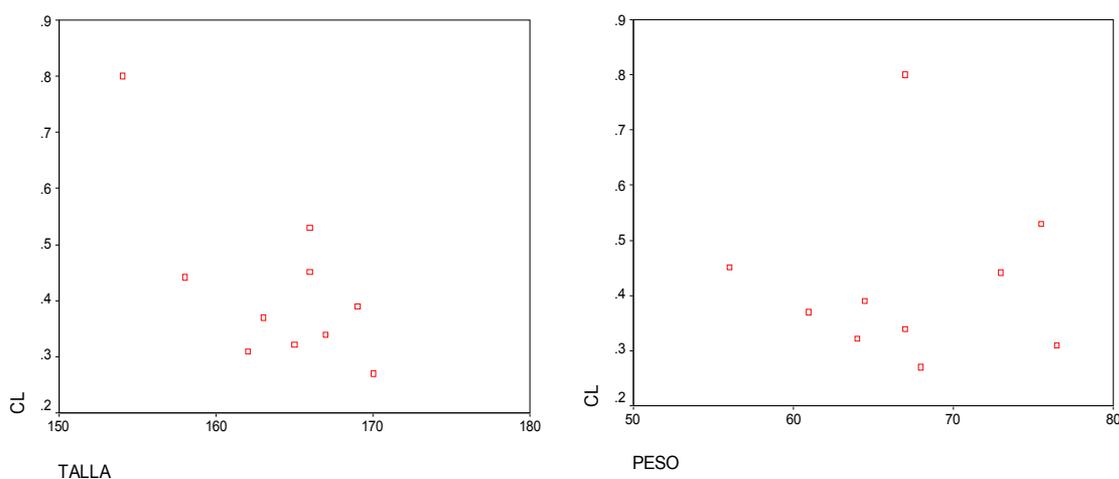
ecuación	F	Significación estadística
$K_a = b_{(0)} + b_{(1)} * \text{edad}$	18.21	$p < 0.005$
$K_a = b_{(1)} * \text{edad}$		

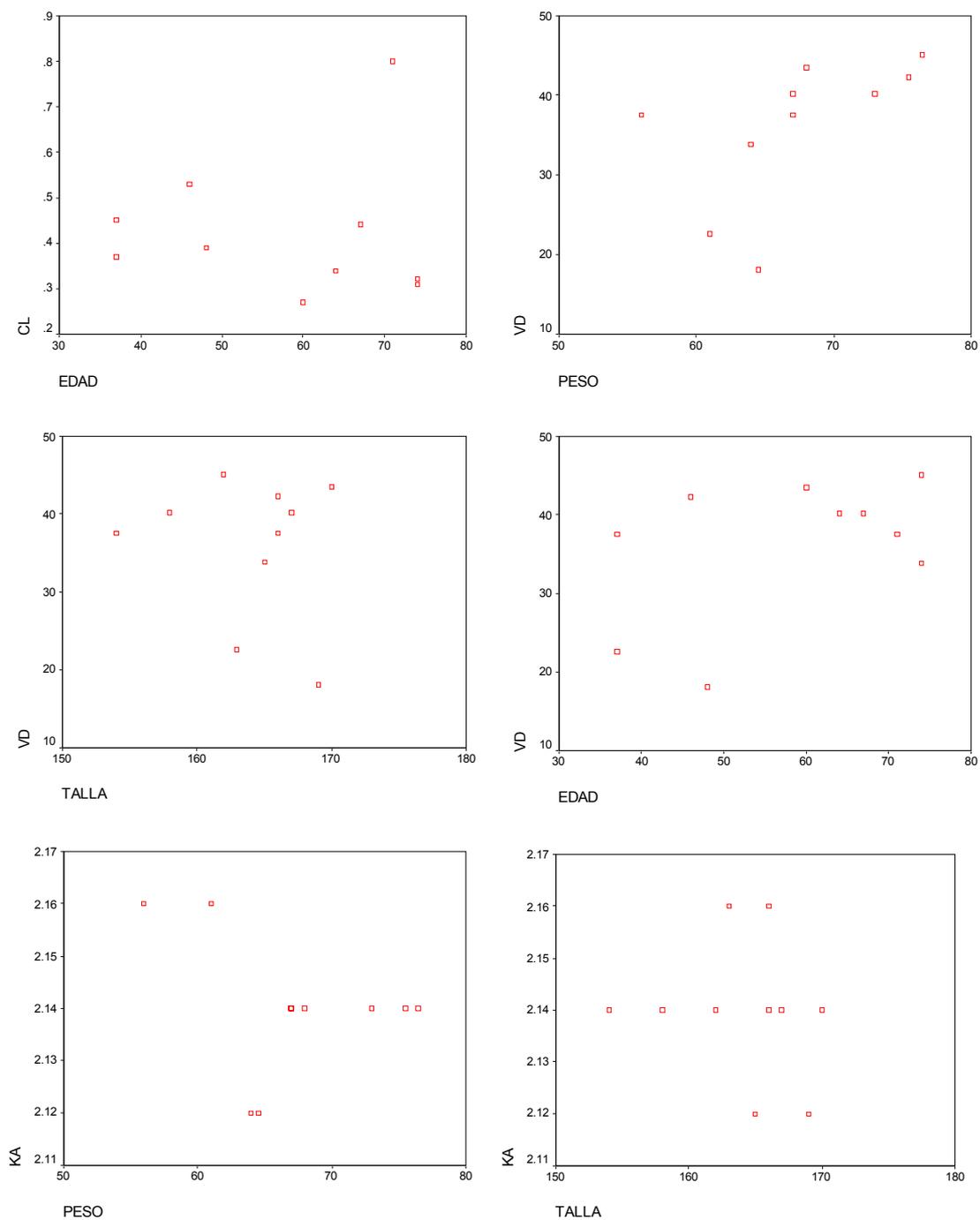
Tras calcular la F de Snedecor (F) se observa que la recta de regresión obtenida presenta ordenada en el origen, ya que se obtiene un valor de F de snedecor significativo ($p < 0,005$), con lo cual la constante de absorción y la edad de los pacientes de la cohorte 1 existe una correlación lineal ($r: 0.54$). El modelo de regresión lineal obtenido es: $K_a = 2,17 - 4,98 * 10^{-4} * \text{edad}$.

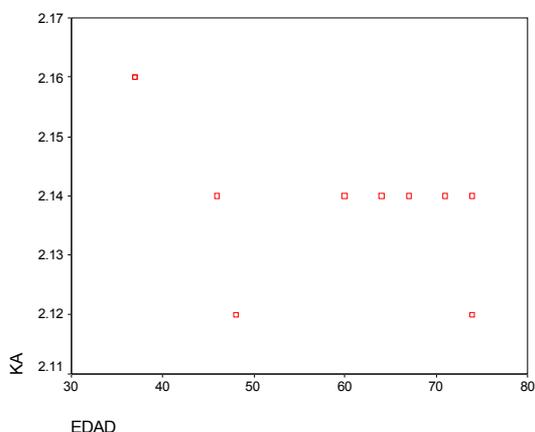
Al realizarse la U Mann-Whitney para determinar la relación del aclaramiento, el volumen de distribución y la constante de absorción frente al sexo no se ha encontrado relación entre ambas.

En la figura 24 se representan todas las rectas de regresión realizadas.

Figura 24. Rectas de regresión de los parámetros farmacocinéticos frente a los parámetros antropométricos. Cl: Aclaramiento (L/h), K_a : Constante de absorción (h^{-1}), Vd: Volumen de distribución (L), Peso en kg, Talla en cm y edad en años.







4.3. RELACIÓN ENTRE EL ACLARAMIENTO DE VANCOMICINA, EL ACLARAMIENTO DE CRETININA DE LOS PACIENTES. Y LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL DE LOS PACIENTES.

En las tablas 107 y 108 se muestran los aclaramientos de creatinina de la primera y segunda cohorte de pacientes.

Tabla 107. Aclaramientos de creatinina (CL_{Cr}) en los pacientes de la cohorte 1 (en mil/min y en L/h/kg). Los aclaramientos de creatinina de los pacientes se han obtenido a partir de la determinación en orina de 24 horas y de las concentraciones séricas de urea y creatinina efectuadas por el Servicio de análisis clínicos del Hospital General de Castellón. (-) No se disponía del dato.

PACIENTE	CL _{Cr} (mil/min)	CL _{Cr} (L/h/Kg)
FMB	0.000	0.000
AAA	1.940	0.002
RVP	0.000	0.000
JGB	10.200	0.009
SCH	4.020	0.004
LCC	8.680	0.008
FFG	5.370	0.004
MCR	-	-
JM	6.340	0.006
JTG	0.000	0.000

Tabla 108. Aclaramientos de creatinina (Cl_{cr}) en los pacientes de la cohorte 2 (en mil/min y en L/h/kg). Los aclaramientos de creatinina de los pacientes se han obtenido a partir de la determinación en orina de 24 horas y de las concentraciones séricas de urea y creatinina efectuadas por el Servicio de análisis clínicos del Hospital General de Castellón.

PACIENTE	CL _{Cr} (mil/min)	CL _{Cr} (L/h/Kg)
MPCA	7.110	0.007
MH	1.830	0.001
NGC	7.940	0.008
LI	4.740	0.008
PC	0.000	0.000
YEA	0.000	0.000
NGC2	7.940	0.008
LI2	4.740	0.004
CFC	5.950	0.005
JMB	7.200	0.006
AIP	7.920	0.008
JMBS	0.000	0.000

Como se puede observar existe una amplia variabilidad en los aclaramientos de creatinina tanto en los pacientes de la cohorte 1 como en los de la cohorte 2 ya que los pacientes con diálisis peritoneal presentan diferentes grados de disfunción renal. En la tabla 109 se representan los aclaramientos de vancomicina de la primera cohorte de pacientes calculados a partir del modelo monocompartimental.

Tabla 109. Aclaramiento de vancomicina de la cohorte 1 calculados a partir del modelo monocompartimental. (se presenta en mil/min, en mil/min/Kg y en L/h/kg).

PACIENTE	CL _T (L/h/Kg)	CL _T (mil/min/Kg)	CL _T (mil/min)
FMB	0.006	0.100	7.3
AAA	0.006	0.100	6.1
RVP	0.005	0.080	5.3
JGB	0.012	0.200	13.4
SCH	0.008	0.130	7.3
LCC	0.006	0.100	6.5
FFG	0.004	0.070	5.1
MCR	0.007	0.120	8.8
JM	0.004	0.070	4.5
JTG	0.005	0.080	5.4

En la tabla 110 se muestran los datos de la FRR, calculado a partir de la fórmula= (Aclaramiento urea+ Aclaramiento creatinina)/ 2, de la primera cohorte de pacientes con la que se ha realizado la recta de regresión que representa los aclaramientos de vancomicina de nuestros de pacientes frente a la FRR.

Tabla 110. Función renal residual (FRR) de la cohorte 1, calculado a partir de la fórmula=(Aclaramiento urea+ Aclaramiento creatinina)/ 2 en mil/min.

PACIENTE	FRR (mil/min)
FMB	0.00
AAA	1.53
RVP	0.00
JGB	3.99
SCH	2.37
LCC	5.52
FFG	0.47
MCR	1.57
JM	7.48
JTG	0.00

También observamos que existe una amplia variabilidad en la función renal residual de los pacientes de la cohorte 1, debido a que los pacientes con diálisis peritoneal presentan muy diferentes grados de disfunción renal.

La tabla 111 muestra los parámetros del análisis de regresión entre la función renal residual (FRR) y el aclaramiento de vancomicina (Cl_v). La tabla 112 muestra el análisis de regresión entre el aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) y el aclaramiento de vancomicina (Cl_v). Se han realizado las rectas de regresión con ordenada en el origen, ya que esta representa el aclaramiento no renal de los pacientes.

Tabla 111. Recta de regresión lineal de la función renal residual (FRR) de los pacientes de la cohorte 1 frente al aclaramiento de Vancomicina (Cl_v) obtenido de estos pacientes tras aplicar el modelo monocompartimental de primer orden. $b_{(0)}$ representa la ordenada y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas. Se presentan los valores medios (X), sus respectivos errores estandar (EE) y su coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SSr) y la significación estadística.

$Cl_v = b_{(0)} + b_{(1)} * FRR$		
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	6.74(1.19)	$9.98 * 10^{-2}$ (0.35)
r		0.10
SSr		60.13
S. estadística		<i>ns</i>

Tabla 112. Recta de regresión lineal del aclaramiento de creatinina(Cl_{cr}) de los pacientes de la cohorte 1 frente al aclaramiento de Vancomicina (Cl_v) obtenido de estos pacientes tras aplicar el modelo monocompartimental de primer orden. $b_{(0)}$ representa la ordenada y $b_{(1)}$ la pendiente de las rectas. Se presentan los valores medios (X), sus respectivos errores estandar (EE) y el coeficiente de correlación (r). Así mismo se presenta la suma residual de cuadrados (SSr) y la significación estadística.

$Cl_v = b_{(0)} + b_{(1)} * Cl_{cr}$		
	$b_{(0)}$	$b_{(1)}$
X(EE)	$4.8 * 10^3$ (0.001)	0.382 (0.231)
r		0.530
SSr		$3.56 * 10^{-5}$
S. estadística		<i>ns</i>

Tras realizar los análisis de regresión de ambas rectas se observa que ni el aclaramiento de creatinina de los pacientes ni la función renal residual tienen relación con los aclaramientos de vancomicina de la primera cohorte de pacientes calculados a partir del modelo monocompartimental.

4.4. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA REALIZACIÓN DE LOS RECAMBIOS DIARIOS DE DIALIZANTE EN LA FARMACOCINÉTICA DE LA VANCOMICINA DURANTE LA DPCA.

Para simular la influencia sobre la semivida aparente de eliminación y el aclaramiento de la vancomicina de los recambios de dializante, se definen éstos como factores de disposición en el programa informático PKS®. En este programa, los factores de disposición son variables que pueden alterar la disposición de un fármaco: aumentando o reduciendo el aclaramiento renal, el aclaramiento no renal, el volumen de distribución, la fracción libre, la velocidad máxima (V_{max}) y/o la constante de Michaelis (K_m) del fármaco monitorizado.

El efecto del factor de disposición puede ser instantáneo o tardar un cierto tiempo en aparecer (velocidad de aparición del efecto). Este efecto puede ocurrir en un determinado momento o influir durante toda la terapia del paciente. (duración del efecto).

Se han evaluado la influencia de 3 valores en la velocidad de aparición del efecto sobre la vida media del factor de disposición: 0 (este valor indica que el efecto aparece inmediatamente), 0.25 (tarda en aparecer 0.25 veces la vida media), 0.5 (tarda en aparecer 0.5 veces la vida media).

Se ha evaluado la intensidad del efecto mediante 3 valores del factor multiplicativo sobre el aclaramiento renal: 1.5, 5.5 y 9.9.

Para obtener la vida media de paso del peritoneo al plasma, se toma el valor propuesto por Montañés (Montañés 00): $t_{1/2} = 0.62$ horas. El tiempo durante el cual actúa el factor de disposición (Duración del efecto) será de 5 semividas, es decir, de 3 horas y 6 minutos.

Además, y debido a que se realizan 5 recambios diarios de dializante, el factor de disposición se aplica 5 veces al día. Los resultados de las distintas concentraciones obtenidas al aplicar estos factores en el ajuste bayesiano de las concentraciones plasmáticas de vancomicina se presentan en la tabla 113.

Tabla 113. Concentraciones séricas experimentales (VAN^{SER}_{exp}) a los diferentes tiempos (en h) en los pacientes de la cohorte 1 y concentraciones estimadas aplicando los distintos factores de disposición.

$VAN^{SER}_{sin\ cal}$: Concentración sérica calculada sin aplicar factores de disposición,

$VAN^{SER}_{0,1.5\ cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0y 1.5,

$VAN^{SER}_{0y5,5\ cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0 y 5.5,

$VAN^{ser}_{0y9,9\ cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0y 9.9,

$VAN^{ser}_{0,25y1,5\ cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.25y 1.5,

$VAN^{ser}_{0,25y5,5\ cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.25y 5.5,

$VAN^{ser}_{0,25y9,9\ cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.25y 9.9,

$VAN^{ser}_{0,5y1,5\ cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.5y 1.5,

$VAN^{ser}_{0,5y5,5\ cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.5y 5.5.

$VAN^{ser}_{0,5y9,9\ cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.5y 9.9.

Paciente	Tiempo(h)	VAN^{SER}_{exp}	$VAN^{SER}_{sin\ cal}$	$VAN^{SER}_{0y1,5\ cal}$	$VAN^{SER}_{0y5,5\ cal}$	$VAN^{SER}_{0y9,9\ cal}$	$VAN^{SER}_{0,25y1,5\ cal}$
FMB	4	39.5	39.2	39.4	39.8	39.9	39.4
FMB	6	40.6	38.4	38.7	39.5	39.7	38.7
FMB	8	36.8	37.6	38.1	39.2	39.5	38.1
FMB	10	34.3	36.9	37.1	37.6	37.7	37.1
FMB	24	29.6	31.9	31.5	29.9	29.4	31.5
FMB	48	26.9	25.1	23.9	21.1	20.1	23.9
AAA	4	40.3	40.3	40.7	41.1	41.2	40.7
AAA	6	46.1	39.1	39.4	39.6	39.5	39.4
AAA	8	42.5	38.0	38.1	38.1	37.9	38.1
AAA	10	30.6	36.9	36.9	36.6	36.4	36.9
AAA	24	26.5	29.9	29.3	27.8	27.3	29.3
AAA	48	22.1	21.0	19.8	17.3	16.6	19.8
SCH	4	45.1	42.4	41.9	40.7	40.4	42.1
SCH	6	44.8	41.4	41.3	40.5	40.2	41.3
SCH	8	39.2	40.5	40.6	40.2	40.1	40.6
SCH	10	38.8	39.6	39.5	38.9	38.7	39.6
SCH	24	27.8	33.8	33.5	32.4	32.1	33.5
SCH	48	21.1	25.8	25.5	24.5	24.2	25.4
SCH	168	6.9	6.7	6.5	5.9	5.9	6.5
LCC	4	57.4	50.3	50.1	49.1	48.8	49.9
LCC	6	56.0	48.3	48.4	48.5	48.4	48.4
LCC	8	47.9	46.4	46.9	47.9	48.1	46.9
LCC	10	42.6	44.5	44.7	44.9	44.7	44.7
LCC	24	29.8	33.5	32.8	31.1	30.4	32.8
FFG	4	33.1	27.7	27.6	27.1	26.9	27.6
FFG	6	30.3	27.3	27.3	26.9	26.7	27.3
FFG	8	25.5	26.9	27.1	26.7	26.6	26.9
FFG	10	25.8	26.5	26.5	26.1	26.1	26.5
FFG	24	18.3	23.9	23.7	22.9	22.7	23.7
FFG	48	14.8	19.9	19.7	18.7	18.5	19.7
FFG	168	9.1	8.2	7.9	7.3	7.1	7.9
MCR	4	34.2	29.7	29.1	27.9	27.3	29.1
MCR	6	30.0	28.9	28.6	27.7	27.2	28.6
MCR	8	27.6	28.3	28.1	27.6	27.1	28.1
MCR	10	25.5	27.6	27.4	26.8	26.4	27.4
MCR	24	20	23.2	23.5	23.8	23.5	23.5
MCR	48	15.4	17.2	17.7	18.2	18.1	17.7
MCR	168	4.1	3.8	3.7	3.4	3.3	3.7
JM	4	40.9	36.7	36.5	36.1	35.8	36.5
JM	6	40.2	36.2	36.1	35.9	35.7	36.1
JM	8	36.0	35.7	35.7	35.8	35.6	35.7
JM	10	33.4	35.3	35.2	35.1	34.9	35.2
JM	24	25.6	32.1	31.8	31.3	30.9	31.8
JM	48	20.1	27.3	27.1	26.2	25.9	26.9
JM	168	13.6	12.2	11.9	10.9	10.5	11.9
JTG	4	30.2	29.7	29.5	28.9	28.9	29.5
JTG	6	31.2	29.3	29.2	28.8	28.8	29.2
JTG	8	28.0	28.8	28.8	28.7	28.7	28.8
JTG	10	29.5	28.4	28.3	27.9	28.1	28.3
JTG	24	23.6	25.5	25.3	24.6	24.5	25.3
JTG	48	18.2	21.1	20.9	20.1	19.9	20.9
JTG	168	9.1	8.4	8.2	7.4	7.2	8.2
RVP	4	35.9	33.3	33.1	32.4	32.1	33.1
RVP	6	40.0	32.7	32.6	32.2	31.9	32.6
RVP	8	34.5	32.1	32.2	32.1	31.8	32.2
RVP	10	28.2	31.6	31.5	31.2	30.9	31.5
RVP	24	21.8	27.8	27.6	26.9	26.5	27.5
RVP	48	12.5	22.3	22.1	21.3	20.1	22.1
RVP	168	8.3	7.5	7.3	6.7	6.6	7.3
JGB	4	39.6	38.9	38.5	37.2	36.8	38.5
JGB	6	38.1	37.3	37.2	36.8	36.6	37.2
JGB	8	30.6	35.7	36.1	36.4	36.3	36.1
JGB	10	29.9	34.2	34.3	34.2	34	34.4
JGB	24	22.6	25.4	25.1	24.3	23.9	25.1
JGB	48	17.6	15.2	14.9	14.3	14.1	14.9
JGB	168	0.9	1.2	1.1	1.1	0.9	1.1

Tabla 113. Sigue. Concentraciones séricas experimentales (VAN^{SER}_{exp}) a los diferentes tiempos (en h) en los pacientes de la cohorte 1 y concentraciones estimadas aplicando los distintos factores de disposición.

$VAN^{SER_{sin}}_{cal}$: Concentración sérica calculada sin aplicar factores de disposición,

$VAN^{SER_{0,1,5}}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0y 1.5,

$VAN^{SER_{0y5,5}}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0 y 5.5,

$VAN^{ser}_{0y9,9}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0y 9.9,

$VAN^{ser_{0,25y1,5}}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.25y 1.5,

$VAN^{ser_{0,25y5,5}}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.25y 5.5,

$VAN^{ser_{0,25y9,9}}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.25y 9.9,

$VAN^{ser_{0,5y1,5}}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.5y 1.5,

$VAN^{ser_{0,5y5,5}}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.5y 5.5.

$VAN^{ser_{0,5y9,9}}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.5y 9.9.

Paciente	Tiempo(h)	$VAN^{SER_{0,25y5,5}}_{cal}$	$VAN^{SER_{0,25y9,9}}_{cal}$	$VAN^{SER_{0,5y1,5}}_{cal}$	$VAN^{SER_{0,5y5,5}}_{cal}$	$VAN^{SER_{0,5y9,9}}_{cal}$
FMB	4	39.8	39.9	39.4	39.8	39.9
FMB	6	39.5	39.7	38.7	39.4	39.6
FMB	8	39.2	39.5	38.1	39.1	39.4
FMB	10	37.7	37.8	37.1	37.8	37.9
FMB	24	29.9	29.4	31.5	29.9	29.4
FMB	48	21.1	20.1	23.9	21.1	20.1
AAA	4	41.1	41.2	40.7	41.1	41.2
AAA	6	39.6	39.5	39.4	39.6	39.5
AAA	8	38.1	37.9	38.1	38.1	37.9
AAA	10	36.6	36.4	36.9	36.6	36.4
AAA	24	27.8	27.3	29.3	27.8	27.3
AAA	48	17.3	16.6	19.8	17.3	16.6
SCH	4	40.7	40.4	41.9	40.9	40.4
SCH	6	40.5	40.2	41.2	40.6	40.2
SCH	8	40.3	40.1	40.5	40.3	40.1
SCH	10	39.1	38.8	39.6	39.2	38.9
SCH	24	32.4	32.1	33.5	32.6	32.2
SCH	48	24.4	24.1	25.5	24.7	24.3
SCH	168	5.9	5.9	6.5	6.1	5.8
LCC	4	49.1	48.7	50.1	49.1	48.8
LCC	6	48.4	48.3	48.4	48.3	48.2
LCC	8	47.9	47.9	46.8	47.7	47.8
LCC	10	45.1	44.9	44.8	45.2	45.1
LCC	24	31.1	30.4	32.8	31.1	30.4
FFG	4	26.9	26.8	27.6	27.3	27.1
FFG	6	26.8	26.7	27.3	27.1	26.9
FFG	8	26.7	26.6	27.1	27.1	26.9
FFG	10	26.1	26.1	26.6	26.5	26.4
FFG	24	22.9	22.7	23.7	23.2	22.9
FFG	48	18.7	18.4	19.7	18.9	18.6
FFG	168	7.3	7.1	7.9	7.3	7.1
MCR	4	27.9	27.3	29.1	27.9	27.5
MCR	6	27.7	27.2	28.6	27.7	27.4
MCR	8	27.6	27.1	28.1	27.6	27.3
MCR	10	26.9	26.4	27.5	26.9	26.7
MCR	24	23.8	23.4	23.5	23.8	23.7
MCR	48	18.2	17.9	17.7	18.3	18.3
MCR	168	3.4	3.3	3.7	3.4	3.3
JM	4	36.1	36.5	36.6	36.2	35.9
JM	6	35.9	36.4	36.2	35.9	35.8
JM	8	35.8	36.3	35.9	35.8	35.7
JM	10	35.1	35.6	35.3	35.2	35.1
JM	24	31.2	31.4	31.9	31.3	31.1
JM	48	26.1	26.1	27.1	26.3	25.9
JM	168	10.9	10.3	11.8	10.8	10.3
JTG	4	28.9	28.6	29.6	29.2	28.9
JTG	6	28.8	28.5	29.2	28.9	28.8
JTG	8	28.7	28.4	28.9	28.9	28.7
JTG	10	28.1	27.8	28.4	28.3	28.2
JTG	24	24.6	24.2	25.3	24.8	24.6
JTG	48	20.1	19.7	20.9	20.3	20.1
JTG	168	7.4	7.1	8.1	7.4	7.1
RVP	4	31.9	32.6	33.1	32.4	32.1
RVP	6	31.7	32.5	32.6	32.2	31.9
RVP	8	31.5	32.4	32.2	32.1	31.8
RVP	10	30.7	31.5	31.6	31.3	31.1
RVP	24	26.4	26.8	27.6	26.9	26.6
RVP	48	20.9	20.9	22.1	21.4	21.8
RVP	168	6.6	6.3	7.3	6.7	6.5
JGB	4	37.3	36.8	38.4	37.1	36.7
JGB	6	36.9	36.6	37.2	36.7	36.4
JGB	8	36.4	36.4	35.9	36.2	36.2
JGB	10	34.4	34.2	34.4	34.4	34.3
JGB	24	24.3	23.9	25.1	24.3	23.9
JGB	48	14.3	13.9	15.1	14.4	13.9
JGB	168	1.1	0.9	1.1	1.1	0.9

4.4.1. INFLUENCIA DE LOS RECAMBIOS DE DIALIZANTE. EVALUACIÓN DEL CARÁCTER PREDICTIVO.

En la tabla 114 se presentan los coeficientes de determinación (r^2) calculados a partir de la regresión lineal de las concentraciones experimentales frente a las concentraciones ajustadas aplicando los distintos factores de disposición.

Asimismo, se presentan el error medio de predicción (EM) y el error cuadrático medio de predicción (ECM).

Tabla 114. Se presentan los coeficientes de determinación calculados en el análisis de regresión lineal de las concentraciones experimentales frente a las estimadas que se han obtenido aplicando los distintos factores de disposición. También se presentan el error medio ($EM = \Sigma (\text{Conc. estimada} - \text{Conc. Experimental}) / N$, donde N es el nº de concentraciones,) y el error cuadrático medio ($ECM = \Sigma (\text{Conc. Predicha} - \text{Conc. Experimental})^2 / N$, donde N es el nº de concentraciones), de los distintos factores de disposición señalados anteriormente.

$VAN^{ser\sin}_{cal}$: Concentración sérica calculada sin aplicar factores de disposición,

$VAN^{ser0,1,5}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0y 1.5,

$VAN^{ser0y5,5}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0 y 5.5,

$VAN^{ser0y9,9}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0y 9.9,

$VAN^{ser0,25y1,5}_{cal}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.25y 1.5,

ERROR	$VAN^{ser\sin}_{cal}$	$VAN^{ser0y1,5}_{cal}$	$VAN^{ser0y5,5}_{cal}$	$VAN^{ser0y9,9}_{cal}$	$VAN^{ser0,25y1,5}_{cal}$
EM	0.33	0.20	-0.29	-0.53	0.20
ECM	13.79	13.76	14.34	14.54	13.75
r^2	0.91	0.91	0.90	0.90	0.91

Tabla 114 sigue. Se presentan los coeficientes de determinación calculados en el análisis de regresión lineal de las concentraciones experimentales frente a las estimadas que se han obtenido aplicando los distintos factores de disposición. También se presentan el error medio ($EM = \frac{\sum (\text{Conc. estimada} - \text{Conc. Experimental})}{N}$, donde N es el nº de concentraciones,) y el error cuadrático medio ($ECM = \frac{\sum (\text{Conc. Predicha} - \text{Conc. Experimental})^2}{N}$, donde N es el nº de concentraciones), de los distintos factores de disposición señalados anteriormente.

$VAN^{\text{ser}0,25\text{y}5,5}_{\text{cal}}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.25y 5.5,
 $VAN^{\text{ser}0,25\text{y}9,9}_{\text{cal}}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.25y 9.9,
 $VAN^{\text{ser}0,5\text{y}1,5}_{\text{cal}}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.5y 1.5,
 $VAN^{\text{ser}0,5\text{y}5,5}_{\text{cal}}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.5y 5.5.
 $VAN^{\text{ser}0,5\text{y}9,9}_{\text{cal}}$: Concentración sérica calculada con factor disposición: 0.5y 9.9.

ERROR	$VAN^{\text{ser}0,25\text{y}5,5}_{\text{cal}}$	$VAN^{\text{ser}0,25\text{y}9,9}_{\text{cal}}$	$VAN^{\text{ser}0,5\text{y}1,5}_{\text{cal}}$	$VAN^{\text{ser}0,5\text{y}5,5}_{\text{cal}}$	$VAN^{\text{ser}0,5\text{y}9,9}_{\text{cal}}$
EM	-0.33	-0.46	0.22	-0.22	-0.44
ECM	14.43	14.70	13.81	14.49	15.22
r^2	0.90	0.89	0.91	0.89	0.98

Al analizar los resultados obtenidos se observa que el modelo que mejor coeficiente de determinación así como menor error medio y error cuadrático medio se obtiene cuando el factor de disposición aparece inmediatamente (valor 0) y tiene una intensidad de 1.5 sobre el aclaramiento.

4.5. VALIDACIÓN DEL MODELO FARMACOCINÉTICO.

4.5.1. VALIDACIÓN INTERNA EN LOS PACIENTES DE LA COHORTE 1. EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DEL FACTOR DE DISPOSICIÓN.

En las tablas 115-119 se presentan las concentraciones estimadas en los pacientes de la cohorte 1 utilizando únicamente la concentración sérica a las 6 horas. Se estiman todas las concentraciones experimentales por separado, es decir a las 8, 10, 24, 48 y 168 horas. Para evaluar el carácter predictivo del modelo monocompartimental con absorción de orden 1 se presentan también el coeficiente de determinación (r^2), calculado a partir de la regresión lineal de las concentraciones experimentales frente a las concentraciones ajustadas aplicando el factor de disposición seleccionado anteriormente. Asimismo, se presentan el error medio de predicción (EM) y el error cuadrático medio (ECM).

Tabla 115. A continuación se presentan las concentraciones estimadas utilizando la concentración sérica experimental obtenida a las 6 horas. Se estiman las concentraciones obtenidas a las 8h con el modelo monocompartimental en los pacientes de la cohorte 1. Se presentan el error medio y el cuadrático medio. También se presenta el coeficiente de determinación (r^2).

Todas las concentraciones vienen expresadas en $\mu\text{g/ml}$.

<i>Paciente</i>	$\text{VAN}^{\text{SER}8\text{h}}_{\text{exp}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calFDD}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calsin}}$
FMB	36,8	39,3	39,5
AAA	42,5	37,9	39,1
RVP	34,5	36,5	36,7
JGB	30,6	37,6	38,6
SCH	39,2	46,2	46,4
LCC	47,9	44,3	44,6
FFG	25,5	29,5	29,6
MCR	27,6	29,7	29,7
JM	36,0	40,1	40,4
JTG	28,0	30,9	31,1
EVALUACIÓN carácter PREDICTIVO			
EM		2,44	2,71
ECM		20,20	20,20
r^2		0,99	0,98

$\text{VAN}^{\text{SER}8\text{h}}_{\text{exp}}$ indica la concentración experimental a las 8h. El tiempo se cuenta desde la instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calFDD}}$: indica la concentración estimada a las 8 horas aplicando el factor de disposición.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calsin}}$ indica la concentración estimada a las 8 horas sin aplicar el factor de disposición.

Tabla 116: A continuación se presentan las concentraciones estimadas utilizando la concentración sérica experimental obtenida a las 6 horas. Se estiman las concentraciones obtenidas a las 10h con el modelo monocompartimental (descrito en material y métodos) en los pacientes de la cohorte 1.

Se presentan el error medio y el cuadrático medio. También se presenta el coeficiente de determinación (r^2).

Todas las concentraciones vienen expresadas en $\mu\text{g/ml}$.

<i>Paciente</i>	$\text{VAN}^{\text{SER}10\text{h}}_{\text{exp}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{caIFDD}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calsin}}$
FMB	34,3	37,9	38,6
AAA	30,6	36,3	37,9
RVP	28,2	35,1	35,8
JGB	29,9	37,4	37,8
SCH	38,8	44,8	45,5
LCC	42,6	42,1	43,0
FFG	25,8	28,5	28,9
MCR	25,5	28,7	29,2
JM	33,4	38,9	39,5
JTG	29,5	29,9	30,4
EVALUACIÓN carácter PREDICTIVO			
EM		4,1	4,8
ECM		23,4	29,8
r^2		0,99	0,99

$\text{VAN}^{\text{SER}10\text{h}}_{\text{exp}}$ indica la concentración experimental a las 10h. El tiempo se cuenta desde la instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{caIFDD}}$: indica la concentración estimada a las 10 horas aplicando el factor de disposición.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calsin}}$ indica la concentración estimada a las 10 horas sin aplicar el factor de disposición

Tabla 117: A continuación se presentan las concentraciones estimadas utilizando la concentración sérica experimental obtenida a las 6 horas. Se estiman las concentraciones obtenidas a las 24h con el modelo monocompartimental en los pacientes de la cohorte 1 . Se presentan el error medio y el cuadrático medio. También se presenta el coeficiente de determinación (r^2).

Todas las concentraciones vienen expresadas en $\mu\text{g/ml}$.

<i>Paciente</i>	$\text{VAN}^{\text{SER}24\text{h}}_{\text{exp}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calFDD}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calsin}}$
FMB	29,6	30,3	32,8
AAA	26,5	26,4	30,5
RVP	21,8	27,3	29,8
JGB	22,6	30,3	32,5
SCH	27,0	36,5	39,3
LCC	29,8	30,1	33,6
FFG	18,3	22,7	24,6
MCR	20,0	23,5	24,9
JM	25,6	31,3	33,8
JTG	23,6	24,1	26,0
EVALUACIÓN carácter PREDICTIVO			
EM		3,7	6,2
ECM		23,0	47,2
r^2		0,9	0,9

$\text{VAN}^{\text{SER}24\text{h}}_{\text{exp}}$ indica la concentración experimental a las 24h. El tiempo se cuenta desde la instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calFDD}}$ indica la concentración estimada a las 24 horas aplicando el factor de disposición.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calsin}}$ indica la concentración estimada a las 24 horas sin aplicar el factor de disposición.

Tabla 118: A continuación se presentan las concentraciones estimadas utilizando la concentración sérica experimental obtenida a las 6 horas. Se estiman las concentraciones obtenidas a las 48 h con el modelo monocompartimental en los pacientes de la cohorte 1. Se presentan el error medio y el cuadrático medio. También se presenta el coeficiente de determinación (r^2).

Todas las concentraciones vienen expresadas en $\mu\text{g/ml}$. (-) no existen datos.

<i>Paciente</i>	$\text{VAN}^{\text{SER48h}}_{\text{exp}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calFDD}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calsin}}$
FMB	26,9	20,8	24,8
AAA	22,1	15,3	21,1
RVP	12,5	18,0	21,8
JGB	17,6	21,5	25,0
SCH	21,1	26,1	30,6
LCC	-	-	-
FFG	14,8	15,7	18,7
MCR	15,4	16,2	19,1
JM	20,1	22,0	25,9
JTG	18,2	16,4	19,9
EVALUACIÓN carácter PREDICTIVO			
EM		1,37	4,20
ECM		18,01	33,60
r^2		0,95	0,96

$\text{VAN}^{\text{SER48h}}_{\text{exp}}$ indica la concentración experimental a las 48h. El tiempo se cuenta desde la instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calFDD}}$: indica la concentración estimada a las 48 horas aplicando el factor de disposición.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calsin}}$ indica la concentración estimada a las 48 horas sin aplicar el factor de disposición.

Tabla 119: A continuación se presentan las concentraciones estimadas utilizando la concentración sérica experimental obtenida a las 6 horas. Se estiman las concentraciones obtenidas a las 168 h con el modelo monocompartimental (en los pacientes de la cohorte 1. Se presentan el error medio y el cuadrático medio. También se presenta el coeficiente de determinación (r^2).

Todas las concentraciones vienen expresadas en $\mu\text{g/ml}$. (-) no existen datos.

<i>Paciente</i>	$\text{VAN}^{\text{SER168h}}_{\text{exp}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calFDD}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calsin}}$
FMB	-	-	-
AAA	-	-	-
RVP	8,3	2,3	4,0
JGB	0,9	3,7	6,8
SCH	6,9	4,9	8,7
LCC	-	-	-
FFG	9,1	2,6	4,7
MCR	4,0	2,1	5,0
JM	13,6	3,7	7,0
JTG	9,0	3,0	5,2
EVALUACIÓN carácter PREDICTIVO			
EM		-4,21	-1,49
ECM		32,5	19,2
r^2		0,74	0,74

$\text{VAN}^{\text{SER168h}}_{\text{exp}}$ indica la concentración experimental a las 168h. El tiempo se cuenta desde la instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calFDD}}$: indica la concentración estimada a las 168 horas aplicando el factor de disposición.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calsin}}$ indica la concentración estimada a las 168 horas sin aplicar el factor de disposición.

Las concentraciones estimadas con el modelo monocompartimental, en la mayoría los casos (estimación de las concentraciones a las 8, 10, 24 y 48h), se ajusta mejor cuando se introduce el factor de disposición teniendo en cuenta el coeficiente de determinación, los errores medios y los cuadráticos medios. No obstante si nos fijamos en estos datos cuando se estiman las concentraciones a las 168 horas se observa que el modelo que mejor estima las concentraciones es aquel que no aplica el factor de disposición seleccionado.

4.5.2. VALIDACIÓN EXTERNA EN LOS PACIENTES DE LA COHORTE 2. EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DEL FACTOR DE DISPOSICIÓN.

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 horas postadministración).

En la tabla 120 se presentan las concentraciones estimadas a las 120 horas utilizando únicamente la concentración sérica a las 6 horas. Para evaluar el carácter predictivo del modelo se presentan el coeficiente de determinación (r^2), calculado a partir de la regresión lineal de las concentraciones experimentales frente a las ajustadas aplicando el factor de disposición seleccionado. Asimismo, se presentan el error medio de predicción (EM) y el error cuadrático medio (ECM).

Tabla 120. Predicción externa: .A continuación se presentan las concentraciones estimadas utilizando la concentración sérica experimental obtenida a las 6 horas. Se estiman las concentraciones obtenidas a las 120 h con el modelo monocompartimental . en los pacientes de la cohorte 2.

Se presentan el error medio y el cuadrático medio .También se presenta el coeficiente de determinación (r^2).

Todas las concentraciones vienen expresadas en $\mu\text{g/ml}$.

<i>Paciente</i>	$\text{VAN}^{\text{SER120h}}_{\text{exp}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calFDD}}$	$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calSin}}$
MPCA	10,2	8,5	12,6
MH	12,5	8,0	12,1
NGC	10,5	7,2	11,4
LI	13,4	8,7	13,0
PC	9,9	6,4	10,3
YEA	17,0	5,9	9,9
NGC2	8,0	5,9	9,2
AIP	9,0	9,4	13,4
LI2	12,2	10,7	15,2
CFC	7,0	7,8	8,0
JMBS	10,3	4,2	6,8
JMB	9,9	7,7	11,3
EVALUACIÓN carácter PREDICTIVO			
EM		-1,72	-1,37
ECM		10,48	6,59
r^2		0,90	0,94

$\text{VAN}^{\text{SER120h}}_{\text{exp}}$ indica la concentración experimental a las 120. El tiempo se cuenta desde la instilación de la solución de dializante que contiene los antibióticos.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calFDD}}$: indica la concentración estimada a las 120 horas aplicando el factor de disposición.

$\text{VAN}^{\text{SER}}_{\text{calSin}}$ indica la concentración estimada a las 120 horas sin aplicar el factor de disposición.

Al observar las concentraciones estimadas aplicando o no el factor de disposición seleccionado y introduciendo o no el valor del aclaramiento de creatinina en el modelo monocompartimental en los pacientes de la cohorte 2, vemos que en este caso (estimación de las concentraciones a las 120h), el modelo que mejor estima las concentraciones experimentales teniendo en cuenta el coeficiente de determinación así como los errores medios y los cuadráticos medios, es aquel que se obtiene al no aplicar el factor de disposición seleccionado, tal y como ocurría al estimar las concentraciones a las 168 horas a partir de la concentración de las 6 horas en los pacientes de la cohorte 1.

Discusión.

La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), como alternativa a los otros tipos de terapia renal sustitutiva ha supuesto un gran avance sobre todo en lo que a calidad de vida para el paciente se refiere. No obstante, la implantación de un catéter permanente en el peritoneo no está exenta de riesgos, siendo el principal de ellos la infección e inflamación de la membrana peritoneal. Aproximadamente el 60% de los pacientes que reciben DPCA desarrollan un caso de peritonitis durante el primer año de tratamiento (Peterson 87). Al cabo de 24 meses de terapia, la probabilidad de sufrir un episodio de peritonitis alcanza al 78% de los pacientes. (Rangel 05).

Los antibióticos utilizados para tratar la infección frecuentemente se instilan en el peritoneo a través del líquido para diálisis peritoneal. La vía intraperitoneal es de elección en el tratamiento de la peritonitis (Keller 90, Piraino 05); por una parte esta técnica de administración permite que el antibiótico alcance el lugar de infección inmediatamente, las concentraciones son muy elevadas y además la absorción peritoneal está aumentada en el caso de infección. (Taylor 96) proporcionando una protección adicional frente a la diseminación sistémica de la infección.

Uno de los antibióticos más utilizados para el tratamiento de la peritonitis, utilizando además esta vía de administración, es la vancomicina. La administración intraperitoneal de este fármaco ha demostrado ser segura y eficaz además de reducir costes de hospitalización y riesgo de reinfección (Boyce 88).

La elección de la vancomicina en el tratamiento de la peritonitis, en la que la causa de infección en el 55-85% de los casos es producida por un microorganismo Gram(+) (Bailie 92, Horton 90, Rangel 05), ha demostrado ser eficaz tanto en monoterapia, proporcionando el 75% de efectividad (Yorioka 98), como en asociación con otros fármacos: 84% asociada a ceftacidima (Gucek 97) y 80% asociada a netilmicina (Chadwick 99). Sin embargo, estos últimos años han comenzado a aparecer resistencias a la vancomicina, principalmente resistencias al enterococo y en algunos casos al estafilococo (Sanyal 93, Marchese 97, Drugs 05). De acuerdo con el centro estadounidense de control y prevención de enfermedades (CDC), desde 1989 ha habido un incremento de más del 20% en el porcentaje total de resistencias de estos enterococos a la vancomicina que ha sido asociado a

infecciones nosocomiales en EEUU y un incremento del 34% asociado a infecciones adquiridas en las unidades de cuidados intensivos (Drugs 05). Varios estudios multicéntricos indican que en España los aislados de enterococos resistentes a vancomicina (ERV) son todavía infrecuentes, representando el 1.8% de todos los aislados de enterococos hospitalarios (Cisterna 99, Gruneberg 98). Esta situación es similar a la obtenida para el resto de Europa, donde en general la frecuencia de cepas hospitalarias de ERV es baja (<5%) y estas cepas no suelen ser multiresistentes (Schouten 00, Mutnick 03). Sin embargo, esta situación está cambiando (Patel 03, Mutnick 03). Los estudios realizados por el Sistema Europeo de Vigilancia de Resistencias a Antibióticos (EARSS) en los años 2004, 2005 y 2006 (<http://www.earss.rivm.nl>), y diferentes trabajos multicéntricos, muestran una clara tendencia creciente de aislados clínicos de ERV (Bouchillon 04, Goossens 03). Estas resistencias han obligado a utilizar terapias alternativas como la cefazolina intraperitoneal (Chai Luan 00) y la combinación de Streptograminas: Quinupristina y Dalfopristina. (Johnson 99).

No obstante la vancomicina continúa siendo la terapia empírica de elección (Baillie 92, Piraino 05) en el tratamiento de la peritonitis, a pesar de los problemas de nefro y ototoxicidad que presenta. Aunque la incidencia de ambas no ha sido bien establecida, ya que la presencia de enfermedades subyacentes y tratamientos concomitantes dificultan su evaluación. En cuanto a la nefrotoxicidad, el valor de la concentración mínima (C_{\min}), potencialmente nefrotóxica, no ha sido establecido. El desarrollo de nefrotoxicidad se ha establecido, según distintos autores, con C_{\min} de vancomicina superiores a 10 $\mu\text{g/ml}$, otros con $C_{\min} > 20 \mu\text{g/ml}$ y algunos incluso con concentraciones plasmáticas entre 30-65 $\mu\text{g/ml}$ (Leader 95). Mención especial merece la toxicidad de los tratamientos conjuntos con aminoglucósidos y vancomicina; ya que su incidencia llega al 22 ó 35% (Jiménez 97). Respecto a la ototoxicidad existe cierta controversia; mientras que algunos autores (Cunha 83, Matzke 84) han relacionado esta directamente con concentraciones mantenidas de 30 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con insuficiencia renal, otros (Gendeh 98) en estudios posteriores demuestran que niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico tras una dosis de 30

mg/Kg vía intraperitoneal de vancomicina como monoterapia han demostrado la seguridad de este fármaco en cuanto al riesgo de ototoxicidad que puede presentar. Todo esto unido a que la consecución de unos niveles C_{max} elevados garantizan la efectividad del tratamiento obliga a plantearse la monitorización de los niveles plasmáticos de la vancomicina.

La importancia de la monitorización en este tipo de pacientes se fundamenta en dos razones. En primer lugar, se ha demostrado un aumento en el riesgo de reinfección en un grupo de pacientes cuyos niveles plasmáticos mínimos fueron inferiores a 12 $\mu\text{g/ml}$ (4 casos de peritonitis frente a 0 casos en los que los niveles mínimos fueron superiores a 12 $\mu\text{g/ml}$) (Mulherm 95), por otra parte, se han observado cambios en los parámetros farmacocinéticos que pueden afectar a los niveles plasmáticos de vancomicina en pacientes que llevan más de diez días de tratamiento (Pou 96), caso habitual en los pacientes con peritonitis sometidos a DPCA en los que la dosis habitual recomendada es de 30 mg/Kg/7días durante 7-21 días de tratamiento (Piraino 05). Estas circunstancias hacen aconsejable la monitorización de los niveles plasmáticos y el diseño de un protocolo que permita individualizar la pauta de dosificación intraperitoneal de la vancomicina.

Para diseñar este protocolo de monitorización de la vancomicina intraperitoneal, se ha realizado el presente estudio prospectivo de cohortes. Con la primera cohorte se ha desarrollado un modelo farmacocinético que describe la evolución de las concentraciones sérica y peritoneal del antibiótico. En este modelo se tiene en cuenta que la administración y la eliminación se producen en compartimentos distintos. Así mismo, se ha simplificado este modelo a otro más sencillo que permite monitorizar las concentraciones séricas de la vancomicina en la práctica clínica. Con la 2ª cohorte de pacientes se ha validado este segundo modelo.

La primera cuestión que se encuentra a la hora de estudiar este modelo es la problemática que representa la toma de muestras. Nos encontramos con un grupo de pacientes que a diferencia de anteriores estudios (Mir 97) no son pacientes en DPCA sin peritonitis sino que en esta memoria la infección está presente, lo que limita sin duda alguna el número de toma de muestras, sobre todo del líquido peritoneal ya que

al encontrarse inflamada la membrana peritoneal, una excesiva manipulación de la bolsa puede producir dolor y molestias al paciente. En consecuencia, se ha limitado la toma de muestras a las contempladas en el protocolo del estudio (Anexo I) aprovechando el ingreso programado de 48 horas, en el HG de Castellón, cuando acude a urgencias un paciente en tratamiento con DPCA con signos y/o síntomas de peritonitis. De esta forma se limitan las molestias al paciente. La última toma de muestras tiene lugar una semana después del ingreso, para comprobar la seguridad del tratamiento (determinación de C_{\min}).

Para calcular el tamaño muestral hemos utilizado el programa informático CQC de Glaxo Wellcome versión 1.1 (CQC 00) que nos permite calcular el tamaño muestral en la estimación de una media. De este modo se planifica una inclusión mínima de 7 pacientes en la primera cohorte prospectiva del presente estudio. El número de pacientes definitivo ha sido de 10. Para la segunda cohorte de pacientes, se planificó el mismo tamaño muestral, aunque 2 de ellos presentaron dos episodios de peritonitis durante el tiempo que se realizó el estudio, en total 12 episodios. En conjunto, se ha reclutado 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 (tablas 18 y 19).

La segunda dificultad que se presenta a la hora de determinar los niveles plasmáticos y peritoneales de vancomicina es la elección de la técnica analítica a utilizar.

Existen diferentes métodos que permiten monitorizar los niveles plasmáticos de vancomicina: el método microbiológico, el radioinmunoensayo, el inmunoensayo de fluorescencia polarizada y la cromatografía líquida de alta resolución. Dentro de las técnicas utilizadas para determinar vancomicina en suero hemos elegido el inmunoensayo de fluorescencia polarizada que utiliza como reactivo para las medidas cuantitativas del fármaco anticuerpos monoclonales. Este sistema ofrece múltiples ventajas en cuanto a precisión y sensibilidad de la técnica (Adamezyk 98), la variabilidad inter e intradía presentan un coeficiente de variación menor en cualquier caso del 6% y la concentración mínima determinada por esta técnica es de 0.43 $\mu\text{g/ml}$ que es en todos los casos menor que con el resto de técnicas comparadas

(Azzazy 97). Se ha comparado además con otras técnicas utilizadas para determinar vancomicina como el ensayo de inmunofluorescencia polarizada que utiliza como reactivo anticuerpos policlonales, el sistema EMIT, que está basado en una reacción competitiva entre la vancomicina y la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y la cromatografía líquida de alta resolución obteniéndose en todos los casos una correlación $r > 0.97$ mediante regresión lineal, en individuos normales.

Cuando se trata de pacientes que presentan insuficiencia renal se han observado concentraciones de vancomicina falseadas; hasta un 70% superiores cuando se determinan por inmunofluorescencia polarizada con anticuerpos policlonales, respecto a las determinadas por otros métodos como el sistema EMIT y la cromatografía líquida de alta resolución (Smith 98) (Demontes-Mainard 94) (Li 95). Se ha atribuido este efecto a la acumulación de un producto de degradación de vancomicina que se acumula en pacientes con insuficiencia renal denominado “producto de degradación cristalina” o CPD-1 y que carece de acción farmacológica. Otros autores (Peckman 96) no han encontrado este problema en pacientes con insuficiencia renal en las determinaciones durante la primera semana de tratamiento con vancomicina. Hiroko Morishige et al. (Morishige 96) no atribuyen todo el peso a los CPD ya que han observado que la inestabilidad de los calibradores utilizados para la vancomicina pueden falsear las concentraciones determinadas de esta si no se almacenan adecuadamente. Si estos se congelan y se almacenan a 4° durante su utilización este aumento de las concentraciones determinadas decrece desde un 65% hasta un 30%, todo esto se reduce aun más si las muestras de los pacientes se guardan congeladas hasta el momento de la determinación.

Parece ser, además, que en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria que reciben dosis intraperitoneales de vancomicina, el fluido peritoneal favorece la formación de CPD y el paso de estos al torrente sanguíneo. Aunque esta hipótesis no ha sido investigada en profundidad y son necesarios estudios comparativos entre pacientes sometidos a DPCA versus hemodialisis (Morse (TDM) 87). Este problema parece solventado al utilizar esta nueva técnica que utiliza anticuerpos monoclonales que presentan una mayor especificidad por la vancomicina

(Smith 98), evitándose de este modo la infradosificación de estos pacientes y errores en la determinación de sus parámetros farmacocinéticos.

Para determinar vancomicina en líquido peritoneal utilizando la técnica analítica anteriormente descrita y al no encontrarse referencias en la bibliografía revisada, ha sido necesario un proceso de validación. El líquido peritoneal en el que debe medirse la vancomicina es un fluido biológico diferente al plasma, se trata de una solución polielectrolítica contaminada por xenobióticos proteínas etc.. Además el ámbito de concentraciones en las que se trabaja es sensiblemente mayor, por lo que se ha realizado una recta de calibración para medir vancomicina en líquido peritoneal en un rango de concentraciones de 100-1000 µg/ml (r: 0.99).

Los microorganismos aislados más frecuentemente en peritonitis asociada a DPCA son: S aureus, S. epidermidis y P Aeruginosa. (Sanford 04)

En la tabla 17 se presenta un resumen de los microorganismos aislados en el HG de Castellón en pacientes sometidos a DPCA con peritonitis, de los 5 últimos años. El 62.1% (49% stafilococos) de los microorganismos aislados son sensibles a la vancomicina. También se observa que el 14% son peritonitis catalogadas como “estériles”, es decir, no se ha aislado ningún microorganismo, con lo cual habría que aplicar una terapia empírica que incluyera también una cobertura para gram (+). El 18.3% de los microorganismos aislados son gram (-), no sensibles a la vacomicina, pero cuya cobertura está garantizada en el HGCS mediante la inclusión de ceftacidima en el protocolo. El 4.9% son peritonitis fúngicas en las cuales, además de adaptar el tratamiento habría que realizar una retirada del catéter. (Piraino 05).

Estos resultados son similares a los encontrados en el registro de Levante (Castellón, Valencia, Murcia, Alicante, Albacete y Cuenca) de diálisis peritoneal del año 2003. (Registro de levante03). En este registro se refleja que de 491 pacientes tratados con diálisis peritoneal durante ese año, ocurrieron 140 episodios de peritonitis, de los cuales el 50% fueron causadas por microorganismos Gram (+), el 16% por Gram (-), el 25% fueron peritonitis “estériles”, el 4% mixtas y el 5% fúngicas. La distribución de los microorganismos se presenta en las tablas 18 y19 del apartado antecedentes de

la presente memoria. Por todo ello el tratamiento empírico de la peritonitis con vancomicina va dirigido al tratamiento de la infección por los patógenos Gram (+), que como vemos más arriba, son los más frecuentes en peritonitis asociada a DPCA. Si comparamos las CMI (Tabla 1) de estos agentes patógenos con las concentraciones de vancomicina en suero y líquido peritoneal a las 48 y 168 horas, tiempo que transcurre desde la administración de la 1ª dosis, de la primera cohorte de pacientes (Tabla 123), se puede observar que en todos los casos excepto en 1 (paciente JGB, concentración en suero a las 168h), que las concentraciones tanto en suero como en líquido peritoneal a las 48 y 168 horas postdosificación están por encima de la CMI para el microorganismo más frecuentemente aislado en la peritonitis asociada a DPCA (*Staphilococcus aureus*).

En cambio hay que tener en cuenta que otro de los principales microorganismos más frecuentes asociados a peritonitis en pacientes sometidos a DPCA es *S. Epidermidis* y su CMI se sitúa entre 0.03-16 mg/L, con lo cual sólo hay un paciente (SCH) que está por encima de estas concentraciones a las 48h en suero y LP. En 6 de ellos (FMB, AAA, JGB, SCH, JM y JTG) las concentraciones se superan en suero a las 48h, pero no ocurre lo mismo en las concentraciones determinadas para estos pacientes en LP. Ningún paciente estaría por encima de estas concentraciones a las 168 horas ni en suero ni en LP.

En general, se considera que valores de concentración plasmática entre 5-10 µg/ml, aseguran la efectividad del tratamiento, ya que garantizan niveles 10-20 veces el valor de la CMI de la mayoría de los microorganismos susceptibles a vancomicina (0,2-2 µg/ml) y evitan la acumulación del fármaco minimizando el riesgo de toxicidad renal. Aunque en infecciones graves, especialmente en infecciones por estafilococos se puede alcanzar hasta 15 µg/ml. (Reynolds 96). Las últimas guías publicadas sobre el tratamiento de la peritonitis en pacientes sometidos a DPCA (Piraino 05) recomiendan niveles séricos mínimos de 15 µg/ml y actualmente se aceptan concentraciones mínimas de vancomicina entre 15 y 20 µg/ml para el tratamiento de cualquier bacteremia, incluyendo las infecciones abdominales, para garantizar la efectividad del tratamiento (Olaechea 07).

Tomando en consideración estos hechos, podemos concluir que en los pacientes de la cohorte 1, excepto en los pacientes RVP y FFG, en todos los casos las concentraciones a las 48 horas en suero superan los 15 µg/ml. A las 168 horas en ningún paciente se alcanzarían concentraciones de 15 µg/ml, solamente en el paciente JM se superarían los 10 µg/ml y en 5 pacientes (RVP, SCH, FFG, JTG, JM) superarían la concentración de 5 µg/ml (límite inferior de la C_{min} , en el intervalo terapéutico clásico). Si observamos las concentraciones en LP a las 48 horas sólo 2 pacientes (SCH y JM) alcanzan concentraciones superiores a 15 µg/ml, 6 superan concentraciones de 10 µg/ml (JGB, SCH, FFG, MCR, JM y JTG) y todos alcanzan concentraciones de 5 µg/ml. A las 168 horas en LP en ningún caso se superan concentraciones ni de 15 µg/ml, ni de 10 µg/ml y solamente en 3 pacientes (JTG, JM y FFG) se alcanzan concentraciones superiores a 5 µg/ml.

El primer aspecto farmacodinámico a considerar, en el diseño de un régimen posológico con vancomicina, es el efecto postantibiótico (EPA), que se define como la propiedad que presentan determinados antibióticos de inhibir el crecimiento bacteriano cuando éstos dejan de estar presentes en el medio. La vancomicina presenta un EPA de duración intermedia (1.5-3h) frente a SAMR y SAMS y *S. Faecalis* (Zhandel 94).

Estudios *in vitro* han demostrado que los antibióticos glicopeptídicos, al igual que los betalactámicos, muestran escasa actividad bactericida concentración dependiente. Se presume que es el parámetro $T > CMI$ (tiempo que la concentración plasmática se encuentra por encima de la CMI) el que garantiza la eficacia (Hyatt 95). En los pacientes en los que las concentraciones a las 168 horas son inferiores a 5-10 µg/ml habría que estimar cuanto tiempo han estado por debajo de estas. Las últimas guías publicadas para el tratamiento de la peritonitis con vancomicina (Piraino 05) señalan que es conveniente administrar una segunda dosis de vancomicina cuando los niveles de esta (C_{min}) llegan a 15 µg/ml. Estas guías proponen que un intervalo de dosificación cada 4-5 días sería el indicado para asegurar estos niveles, aunque esto depende de la variabilidad interindividual debida a la función renal residual y a la permeabilidad peritoneal que presente cada paciente. Por ello, cuando se ha realizado

la validación externa con la cohorte 2, la toma de muestras se ha determinado a las 6 y a las 120 horas (5° día) lo cual ha permitido evaluar y asegurar unos niveles mínimos dentro del intervalo terapéutico. Así pues, al observar las concentraciones alcanzadas en esta segunda cohorte de pacientes a las 120 horas representadas en la tabla 42, en 7 de los 12 episodios de peritonitis, las concentraciones séricas experimentales se encuentran dentro del intervalo terapéutico clásico usual (C_{min} : 5-10 $\mu\text{g/ml}$); pero, y teniendo en cuenta la tendencia actual de dosificación que eleva el intervalo terapéutico en infecciones graves hasta 15 $\mu\text{g/ml}$ (Reynolds 96, Piraino 05) e incluso más (Olaechea 07), en ninguno de los episodios de peritonitis, excepto en el paciente YEA estas concentraciones obtenidas a las 120 horas se encuentran por encima de este umbral. Todo esto hace plantearse la necesidad de incluir en el protocolo de monitorización la propuesta de determinar los niveles plasmáticos mínimos a las 120 horas postdosificación.

Utilizando el modelo monocompartmental con absorción y eliminación de primer orden, descrito en el apartado de material y métodos, se han estimado las concentraciones de la cohorte 1 a las 120 horas a partir de la concentración experimental obtenida a las 6 horas, que se presentan en la tabla 121. Como se puede observar en ningún caso se alcanzarían concentraciones superiores a 15 mcg/ml y sólo en 4 de los pacientes se superarían concentraciones plasmáticas de 10 mcg/ml . De forma indirecta se han simulado las concentraciones en LP a las 120 h, utilizando un modelo lineal y interpolando los datos a partir de la ecuación: $C_{120h} = C_{48h} * e^{ki}$. Estas concentraciones se presentan en la tabla 122, teniendo en cuenta las limitaciones del mismo (vacío peritoneal intermitente, etc.), los datos indican que en ningún caso se alcanzarían concentraciones superiores a 15 $\mu\text{g/ml}$ y sólo un paciente alcanzaría concentraciones en líquido peritoneal superiores a 10 $\mu\text{g/ml}$.

Tabla 121. Concentraciones estimadas a las 120h a partir de la concentración a las 6h, modelo monocompartimental.

Paciente	Concentración a las 120h S (mg/L)
FMB	10,8
AAA	6,9
RVP	9,6
JGB	5,5
SCH	12,5
FFG	10,1
LCC	6,2
MCR	8,6
JM	14,8
JTG	9,9

S: Sangre. (-) No se disponen de datos.

Tabla 122. Concentraciones a las 120 horas simuladas en líquido peritoneal a partir de la ecuación: $C_{120h} = C_{48h} * e^{-kt}$

PACIENTE	Concentración a las 120h LP (mg/L)
FMB	-
AAA	-
RVP	5,4
JGB	6,5
SCH	5,1
LCC	-
FFG	8,1
MCR	4,4
JM	10,6
JTG	7,4

LP: líquido peritoneal. (-) No se disponen de datos.

Por último señalar que si comparamos las concentraciones experimentales obtenidas en ambas cohortes tanto en plasma como el líquido peritoneal con las obtenidas en otros estudios (tabla 23) están son similares, sobretodo en aquellos con parecidas pautas de dosificación (Morse 87, Bastani 87, Boyce 88, Bailie 87).

Tabla 123: Concentraciones a las 48 y 168 horas en Sangre y líquido peritoneal. Cohorte 1.

PACIENTE	Concentración 48h S (mg/L)	Concentración 48h LP (mg/L)	Concentración 168h S (mg/L)	Concentración 168h LP (mg/L)
FMB	26.9	-	-	-
AAA	22.1	7.8	-	-
RVP	12.5	8.7	8.3	3.9
JGB	17.6	10.5	0.9	4.7
SCH	21.1	18.1	6.9	2.1
LCC	-	-	-	-
FFG	14.8	10.9	9.1	6.6
MCR	15.4	10.8	4.0	2.4
JM	20.1	15.4	13.6	8.3
JTG	18.2	12.4	9	5.1

S: Sangre; LP: Líquido peritoneal. (-) No se disponen de datos.

El análisis bicompartimental de los resultados experimentales de concentración sérica y peritoneal de vancomicina en los 10 pacientes sometidos a DPCA con peritonitis, utilizando un modelo bicompartimental con administración del fármaco en el compartimento peritoneal y eliminación en el compartimento plasmático introduce una cierta complejidad en la determinación de los resultados, sin embargo, es claramente un modelo mucho más fisiológico y que se adapta mejor a la farmacoterapia intraperitoneal. El modelo ha sido descrito anteriormente en una tesis doctoral de la Facultad de Farmacia (Mir 97) para la administración intraperitoneal del Ciprofloxacino en pacientes sometidos a DPCA. Para el ajuste bicompartimental de los datos experimentales se utilizó un programa desarrollado por el autor en lenguaje GWBASIC compilado.

En este caso se ha utilizado para el ajustado de los datos experimentales el programa informático WINNONLIN® creando un nuevo modelo, ya que el modelo propuesto no se encuentra descrito en la librería de modelos que posee el programa, mediante la introducción de las ecuaciones diferenciales del modelo. Este modelo se adapta perfectamente a la farmacocinética intraperitoneal y permite adaptar el análisis farmacocinético a los sucesivos recambios de dializante.

Si se analizan los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir del análisis bicompartimental, en primer lugar se observa que el volumen de distribución (Vd) del compartimento central (41,20 L, si se tiene en cuenta que el peso medio de los pacientes del presente estudio es de 65 kg, $Vd: 0.63 \text{ L/kg}$) es similar al encontrado en otros estudios realizados a pacientes sometidos a DPCA (Tabla 22) (Belvins 84, Bailie 92, Ayus 79, Harford 86), en pacientes con distintos grados de disfunción renal (tabla 20) (Matzke 84, Rodvold 88) y sometidos a técnicas de depuración extrarenal: hemofiltración y hemodiálisis (Tabla 21) (Santre 93, Kihara 92, Séller 94). En cuanto al aclaramiento si se compara este con otros pacientes sometidos a DPCA (Tabla 22) (Magera 83, Morse 87 Aach, Harford 86, Fernandez 99, Pancorbo 82), se observan valores similares al encontrado en el presente estudio ($Cl: 0.22 \text{ L/h}$, teniendo en cuenta el peso medio de estos pacientes: 3.7 mil/mil), aunque en algunos casos son ligeramente superiores (Belvins 84, Whitby 87, Manley 01, Neal 90, Bailie 92, Morse 87 AJKD, Bunke 83). Hay que tener en cuenta que aunque la mayoría son pacientes con la función renal muy deteriorada, algunos todavía conservan algo de funcionalismo renal, con lo que dependiendo del grupo de pacientes con el que nos encontremos variará ligeramente el aclaramiento que presente el fármaco, y además habría que tener en cuenta que en estos modelos no existe un parámetro que defina un aclaramiento entre compartimentos (Cl_a) que supone un aclaramiento adicional de 8.3 mil/min.

Si se analizan los parámetros secundarios, la relación entre las microconstantes de distribución K_a/K_d presenta un valor de 24, es decir una prevalencia del paso desde peritoneo al plasma, tal y como describe el modelo, de administración intraperitoneal y que permite alcanzar en tan sólo 4 horas concentraciones séricas importantes.

La relación K_d / K_{el} presenta un valor de 0.2 que indica la prevalencia de la eliminación sobre la distribución, no hay que olvidar que este tipo de pacientes todavía tiene una función renal residual, así mismo, en los pacientes con fallo renal no oligúrico, se preserva la eliminación de vancomicina a través de la potenciación de la eliminación no renal (Jiménez 97).

También se ha analizado la relación existente entre los parámetros obtenidos y las características antropométricas de los mismos (peso, edad, talla y sexo), se han realizado diversas rectas de regresión lineal por mínimos cuadrados, y no se han encontrado relación entre ellos, hay que tener en cuenta que se trata de un grupo pequeño de pacientes, que además muestra unas características biométricas muy similares.

Con el fin de averiguar si el aclaramiento de vancomicina y la constante de eliminación (K_{el}) guardan relación con el aclaramiento de creatinina de los pacientes y la función renal residual, que son importantes indicadores de la función renal, se han realizado varias rectas de regresión lineal por mínimos cuadrados. Si nos fijamos en los resultados (tablas 79, 80, 81 y 82), se observa que ni el aclaramiento de creatinina de los pacientes ni la función renal residual tienen relación con los aclaramientos de vancomicina y la constante de eliminación de la primera cohorte de pacientes calculados a partir del modelo bicompartimental. Esto podría explicarse, si se observa que son pacientes con una función renal ya muy deteriorada e incluso alguno de ellos presenta aclaramientos de creatinina y función renal residual cero (tablas 107, 108 y 110).

Como hemos explicado más arriba, este modelo fisiológico se adapta mejor a la farmacoterapia intraperitoneal; no obstante en la práctica clínica se necesita disponer de un modelo más sencillo que permita el ajuste posológico individualizado, así como el seguimiento de la efectividad y seguridad de los tratamientos. Es por ello que se ha adaptado la monitorización a un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden.

Al analizar los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir del análisis monocompartimental, en primer lugar se observa que el volumen de distribución del compartimento central (0,52 L/kg) es similar al encontrado por el análisis realizado con el modelo bicompartimental, diseñado en WINNONLIN® y al encontrado en otros estudios realizados a pacientes sometidos a DPCA (Tabla 22) (Bailie 92, Harford 86), en pacientes con distintos grados de función renal (tabla 20) (Rodvold 88) y sometidos a técnicas de depuración extrarenal: hemofiltración y hemodiálisis

(Tabla 21) (Kihara 92). En cuanto al aclaramiento (6.5 ml/min), este es ligeramente superior al encontrado por el análisis realizado con el modelo bicompartimental, diseñado en WINNONLIN®, quizá habría que tener en cuenta que en este modelo no existe un aclaramiento entre compartimentos (Cl_a), que en el primer modelo supone un aclaramiento adicional de 8.3ml/min. Además, si comparamos este con otros pacientes sometidos a DPCA (Tabla 22) (Belvins 84, Whitby 87, Morse 87 AJKD), se observan valores similares al encontrado en la presente memoria. El valor que se obtiene de la constante de absorción ($K_a=2.14h^{-1}$) da idea por su magnitud de la importancia que tiene el paso de vancomicina desde el peritoneo al plasma y además al calcular el valor de K_{el} , se observa que hay un claro predominio de la absorción frente a la eliminación ($K_{el}: 0.012 h^{-1}$).

Para simular la influencia que tiene sobre la vida media y el aclaramiento de la vancomicina la realización de los recambios diarios de dializante, se definen éstos como factores de disposición en el programa informático PKS. Después de analizar diferentes grados y el tiempo durante el cual actúan estos, se ha seleccionado aquel que aproxima con más precisión y exactitud las concentraciones calculadas a las experimentales, que es cuando el factor de disposición aparece inmediatamente (valor 0) y tiene una intensidad de 1.5 sobre el aclaramiento, tal y como se describe en el capítulo 4.4.1 de resultados de la presente memoria.

Una vez obtenidos los parámetros farmacocinéticos finales de cada uno de nuestros pacientes, y con el fin de averiguar si estos guardan relación con los datos antropométricos de estos (peso, edad, talla y sexo), se ha realizado diversas rectas de regresión lineal por mínimos cuadrados y se ha encontrado una cierta relación entre el aclaramiento (Cl) y la talla de los pacientes, de forma que al aumenta esta última parece aumentar el Cl . No se ha encontrado una explicación fisiológica a este hecho. Así mismo también se ha encontrado que existe una relación entre el peso y el volumen de distribución (V_d) de los pacientes de forma que al incrementar el peso aumenta el V_d . Aunque se ha descrito (Abernethy 86, Ducharme 94) una discreta relación entre el incremento del volumen de distribución y el peso corporal, para la vancomicina, otros autores no encuentran relación entre ambos (Yasuhara 98, Vance-

Bryan 93), ya que la vancomicina es un fármaco principalmente hidrófilo y este hecho se ha relacionado con fármacos de carácter lipófilo. También existe una relación entre la constante de absorción del peritoneo al plasma (K_a), la edad, la talla y el peso. No se ha encontrado en la bibliografía una explicación fisiológica a este hecho. Además hay que tener en cuenta que este es un modelo simplificado del anterior en el que el valor de la constante de absorción es similar para todos los pacientes, posiblemente porque no se tienen cuenta la constante de retorno del peritoneo al plasma (K_d) que si se define en el modelo de 2 compartimentos. Ningún parámetro guardó relación con el sexo de los pacientes.

Con el fin de averiguar si el aclaramiento de vancomicina guarda relación con el aclaramiento de creatinina de los pacientes y la función renal residual, que son importantes indicadores de la función renal, se han realizado sendas rectas de regresión lineal por mínimos cuadrados. Si nos fijamos en los resultados (tablas 111 y 112), se observa que ni el aclaramiento de creatinina de los pacientes ni la función renal residual tienen relación con los aclaramientos de vancomicina de la primera cohorte de pacientes calculados a partir del modelo monocompartimental.

Una vez seleccionado el modelo se ha procedido a su validación. En primer lugar, se ha realizado una validación interna (con la misma cohorte de pacientes: Cohorte 1), con el valor experimental de las 6 horas. Posteriormente se ha realizado una validación externa con la segunda cohorte de pacientes. Se han comparado las características antropométricas y la cantidad de vancomicina absorbida intraperitonealmente con la primera cohorte no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos (apartado 2.2 de resultados).

Al realizar la predicción interna para cada una de las concentraciones experimentales, se observa que el modelo que mejor ajusta estas concentraciones con las estimadas, es aquel que utiliza el factor de disposición elegido previamente en el SETUP del programa. Vemos que esto ocurre cuando se estiman utilizando la concentración obtenida a las 6 horas postinfusión, las concentraciones obtenidas a las 8, 10, 24 y 48 horas. No ocurre lo mismo, sin embargo, cuando al estimar utilizando la concentración obtenida a las 6 horas postinfusión, la concentración obtenida a las

168 y a las 120 horas, en este caso el modelo que mejor ajusta es aquel que no utiliza el factor de disposición. Lo mismo ocurre al realizar la validación externa: en este caso también el modelo que mejor ajusta es aquel que no utiliza el factor de disposición. Si utilizamos el modelo anterior (el que introduce el factor de disposición) se estiman unas concentraciones mucho más bajas que las experimentales. Parece ser, que en esta última fase de la curva de eliminación, el aclaramiento de la vancomicina es menor que en la primera fase de la curva y no existe tanta influencia de los recambios de dializante realizados (factores de disposición). Una explicación fisiológica de este hecho podría ser debido a que en las primeras etapas del proceso, la inflamación que sufre el peritoneo debido a la infección, supondría un incremento del volumen de distribución y del aclaramiento del mismo y a medida que esta infección fuera remitiendo, debido claro está, a la acción del antibiótico, en este caso de 5 a 7 días después este volumen de distribución hubiera disminuido, así como el aclaramiento de la vancomicina. Hay evidencias de que la inflamación y algunas drogas aumentan el aclaramiento peritoneal, por aumento de la superficie efectiva (www.medware.cl, Del Peso 05). La superficie peritoneal está influenciada por 3 entidades: el área vascular, la superficie de contacto y el área anatómica propiamente dicha (Fischbach 05). La vascularización peritoneal es el factor más importante: sin ella no podría haber transporte; para que una membrana peritoneal trabaje en forma eficaz son indispensables tanto la superficie como la vascularización, lo que da origen al concepto de superficie peritoneal efectiva, que corresponde a la superficie que está vascularizada y que participa en los intercambios de soluto. (www.medwave.cl). Algunos autores (Pou 93, Nakayama 08) además señalan que la duración del tratamiento parece contribuir a la reducción del aclaramiento de vancomicina. Para constatar esta hipótesis se han realizado dos estimaciones mediante regresión no lineal del modelo propuesto para la vancomicina.

En primer lugar se ha realizado una estimación de la concentraciones experimentales utilizando la concentración experimental de las seis horas (primeras fases del proceso de eliminación) y se han obtenido para cada uno de los pacientes los valores del

volumen de distribución y del aclaramiento, en segundo lugar se ha realizado una estimación de las concentraciones utilizando la concentración experimental de las 120 y 168 horas (dependiendo de que el paciente sea de la cohorte 1 o de la cohorte 2), esto se ha realizado con los 22 episodios de peritonitis estudiados.

La media de los resultados obtenidos se presenta en la tabla 124.

Tabla124. Calculo del Vd y Cl medias estimadas con las concentraciones experimentales de las 6 horas y de las 120o 168 horas.

<i>Medias</i>	<i>Estimación con concentración a las 6 h</i>	<i>Estimación con concentración a las 120/168 h</i>
Vd (l/kg)	0,55	0,53
Cl (l/h/kg)	0,0063	0,0057

Aunque las diferencias no son muy grandes si se observa que en la primera fase del tratamiento (primeras fases de la curva de eliminación) el volumen distribución y el aclaramiento se encuentran ligeramente aumentados tal y como se formula en la hipótesis anterior.

Para estudiar la repercusión que tiene sobre la cantidad de vancomicina absorbida a través del peritoneo la cantidad de peritonitis que ha sufrido cada paciente, se ha establecido una relación entre los porcentajes absorbidos y las peritonitis sufridas. En la tabla 125 se muestran los datos. En una primera aproximación se ha estudiado si existen diferencias en cuanto al porcentaje de vancomicina absorbido entre aquellos pacientes que habían sufrido una o más peritonitis; una, dos o más de dos peritonitis y 3 o menos de tres. La prueba de la U de Mann-Whitney y la prueba de kruskall-wallis para muestras independientes muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. No obstante, excepto en un paciente, todos los que han sufrido tres o más peritonitis presentan porcentajes de absorción inferiores al 65%. Una membrana peritoneal más deteriorada, que hubiera presentado repetidos episodios de peritonitis, daría lugar a un peritoneo más fibrosado, en el que estaría disminuida la vascularización peritoneal y por tanto a la superficie peritoneal efectiva (www.medwave.cl) que dificultaría el paso del antibiótico a través de ella.

Quizá en casos de repetidas peritonitis debería tenerse en cuenta la absorción a la hora de dosificar el antibiótico.

En la figura 25 se pueden observar los porcentajes de vancomicina absorbida por vía intraperitoneal en los episodios estudiados de nuestros pacientes.

Del mismo modo se evaluó si había diferencias en la absorción peritoneal en función del sexo del paciente. La prueba de la U-Mann-Whitney mostró que tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

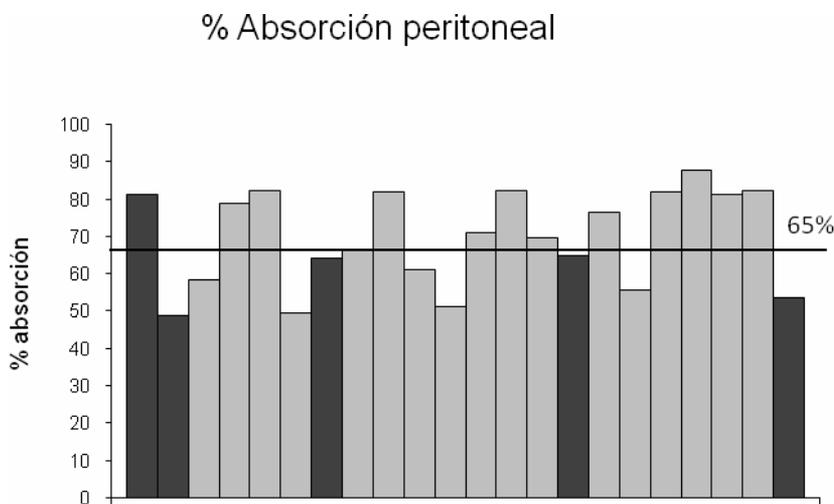


Figura 25. Porcentaje de absorción peritoneal de los pacientes de las cohortes 1 y 2. En gris oscuro se muestran los pacientes que han sufrido más de 3 peritonitis.

El protocolo propuesto de tratamiento y monitorización de vancomicina intraperitoneal, en pacientes sometidos a DPCA con peritonitis, debe partir de una dosis de 30 mg/kg y un intervalo posológico de 5 días (120 horas) monitorizando la concentración plasmática en ese momento para verificar la efectividad y seguridad del tratamiento. La mayor parte de pacientes con peritonitis que precisan antibioterapia con vancomicina vía IP, recibirán una dosis de 2gr cada 5 días hasta finalizar el tratamiento.

Con el fin de comprobar si la dosis administrada se asemeja a aquella que le correspondería según su peso (30mg/kg), se ha calculado la dosis administrada según

el porcentaje absorbido. En el primer caso (dosis de 2g) se administró una media de 1391 mg por paciente (dosis absorbida), en el segundo caso (30mg/kg), se ha calculado una dosis media de 1367 mg por paciente. Además se simuló la administración de las dosis por kg de peso en cada uno de los pacientes y las concentraciones estimadas fueron muy similares a las concentraciones experimentales alcanzadas con las dosis de 2g, encontrándose en ambos casos dentro del intervalo terapéutico. Estas concentraciones se muestran en la tabla 126.

Tabla.125. Porcentajes de vancomicina absorbidas intraperitonealmente y número de peritonitis sufridas anteriores al episodio estudiado.

Episodio	% Absorbido	Nº peritonitis
1	81.1	3
2	48.9	3
3	58.4	1
4	78.8	1
5	82.1	2
6	49.5	1
7	64.2	3
8	66.2	1
9	81.9	2
10	61.2	2
11	51.1	2
12	71.1	1
13	82.3	1
14	69.8	1
15	64.7	3
16	76.5	2
17	55.7	2
18	81.9	1
19	87.8	2
20	81.1	1
21	82.2	1
22	53.7	3

Tabla 126. Concentraciones medias estimadas (en $\mu\text{g/ml}$) para todos los pacientes con una dosis de 2gr y con una dosis de 30mg/kg.

<i>Concentración</i>	<i>A las 6h dosis 30mg/kg</i>	<i>A las 6h dosis 2g</i>	<i>A las 120h dosis 30mg/kg</i>	<i>A las 120h dosis 2g</i>	<i>A las 168h dosis 30mg/kg</i>	<i>A las 168h dosis 2g</i>
Media	38,5	38,6	10,4	10,8	5,9	7,4
SD	6,6	7,3	1,8	2,6	0,9	2

SD: Desviación estandar

Conclusiones.

1. El sistema AxSYM® de inmunofluorescencia polarizada puede utilizarse para la cuantificación de vancomicina en líquido peritoneal en el intervalo de concentraciones de 100 a 1000 µg/ml.
2. El análisis de los resultados de la cohorte 1 muestran que el 50% de las concentraciones plasmáticas de vancomicina a las 168 horas postdosificación son menores que el límite inferior del intervalo terapéutico usual (5 µg/ml) y no garantizan la efectividad del tratamiento de la peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria.
3. El análisis de los resultados de la cohorte 1 muestran que el 70% de las concentraciones en LP de vancomicina a las 168 horas postdosificación son menores que el límite inferior del intervalo terapéutico usual (5 µg/ml) y no garantizan la efectividad del tratamiento de la peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria.
4. La cantidad de vancomicina absorbida (dosis administrada) desde el compartimento peritoneal ha sido: 1100,7±117,5mg en la cohorte 1 y 1395,3±266,1mg en la cohorte 2, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes.
5. El análisis compartimental conjunto de los resultados experimentales de concentración sérica y peritoneal de vancomicina en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria con peritonitis, utilizando un modelo bicompartimental con administración del fármaco en el compartimento peritoneal y eliminación en el compartimento plasmático, constituye un modelo fisiológico que se adapta adecuadamente a la farmacoterapia intraperitoneal.

6. Los parámetros farmacocinéticos que definen el modelo bicompartimental son Vd: 41L (0.63L/kg), Cl: 0.22L/h (3.7mil/min), Cl_a: 0.5L/h (8.3mil/min), Ka: 0.24 h⁻¹; Kd: 0.01 h⁻¹, y Kel: 0.05 h⁻¹. La relación entre las microconstantes de distribución Ka/Kd muestra una prevalencia del paso desde peritoneo al plasma. La relación Kd / Kel indica la prevalencia de la eliminación sobre la distribución.

7. No se ha encontrado relación entre los parámetros del modelo bicompartimental y las características antropométricas de los pacientes de la cohorte 1. Ningún parámetro guarda relación con el sexo de los pacientes.

8. Se puede simplificar el modelo bicompartimental en otro más sencillo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden que permite la monitorización de la vancomicina durante la diálisis peritoneal continua ambulatoria en la práctica clínica.

9. Los parámetros farmacocinéticos que definen el modelo monocompartimental son Vd: 0.52L/kg (34L), Cl: 0.006 L/h/kg (6.5mil/min), Ka: 2.14h⁻¹. El valor que se obtiene de la constante de absorción muestra la importancia que tiene el paso de vancomicina desde el peritoneo al plasma. El valor de Kel, indica un claro predominio de la absorción frente a la eliminación (Kel: 0.012 h⁻¹).

10. Se ha encontrado una débil correlación positiva entre el aclaramiento (Cl) y la talla de los pacientes y también entre el peso y el volumen de distribución (Vd). Entre la edad y el peso de los pacientes y la constante de absorción (Ka) existe una correlación negativa; con la talla esta correlación es positiva. Ningún parámetro guarda relación con el sexo de los pacientes.

11. El aclaramiento de creatinina y la función renal residual de los pacientes no presentan correlación con el aclaramiento de vancomicina en el modelo monocompartimental.

12. La introducción del factor de disposición (simulación de recambios de dializante) de los pacientes predice de forma más exacta y precisa las concentraciones experimentales solamente en la primera fase del tratamiento (primeras fases de la curva de eliminación). En la fase final del tratamiento (últimas etapas de la curva de eliminación) el modelo que mejor predice las concentraciones experimentales es aquel que no introduce el factor de disposición, debido posiblemente a que la duración del tratamiento contribuya a la reducción del aclaramiento y del volumen de distribución al no encontrarse la membrana peritoneal tan inflamada.

13. El número de peritonitis que haya sufrido el paciente en episodios anteriores no influye en el porcentaje de vancomicina absorbido a través de la pared peritoneal, aunque en aquellos pacientes que han sufrido 3 o más episodios de peritonitis no se observan porcentajes de absorción superiores al 65%. No existen diferencias en el porcentaje de absorción peritoneal en función del sexo del paciente.

14. A partir de los resultados obtenidos en la presente memoria, se propone el siguiente protocolo de tratamiento y monitorización de la vancomicina en administración intraperitoneal en pacientes con peritonitis sometidos a DPCA:

a) Administración de una dosis única de 2 g de vancomicina + 1g de ceftacidima en administración intraperitoneal.

b) Determinación de las concentraciones plasmáticas y peritoneales a las 6 horas postinfusión.

c) Cálculo de la dosis de vancomicina absorbida a partir de la concentración recuperada tras el primer recambio de dializante.

- d) Cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales del modelo monocompartimental, mediante una técnica bayesiana, y estimación del tiempo necesario para rebasar el umbral mínimo de efectividad (5 $\mu\text{g/ml}$).
- e) Determinación de la concentración plasmática en el tiempo umbral o a las 120 horas postadministración.
- f) Administración, si procede, de una nueva dosis de 2 g de vancomicina + 1g de ceftacidima en administración intraperitoneal.

Anexo.

Anexo1

Proyecto de investigación

“FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA EN PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL CONTÍNUA AMBULATORIA (DPCA) “

Presentado por:

Dr. Héctor García. Servicio de Nefrología.

Dr. Manuel Alós. Servicio de Farmacia.

Dra. Belén Montañés. Servicio de Farmacia.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE LA VANCOMICINA EN PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA (DPCA).

Proyecto de investigación presentado por:

Dr. Héctor García

Facultativo especialista Nefrología. Hospital General Castellón

Dr. Manuel Alós Almiñana

Jefe Servicio Farmacia Hospitalaria . Hospital General Castellón

Dra. Belén Montañés Pauls

Residente de 2º año Farmacia Hospitalaria. Hospital General Castellón

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. METODOLOGIA

2.1. Diseño del estudio

2.2. Periodo de seguimiento

2.3. Selección de los sujetos

2.4 Técnica analítica

2.5. Análisis farmacocinético

3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

4. ASPECTOS ÉTICOS

5. BIBLIOGRAFIA

ANEXOS

-Protocolo del tratamiento de la peritonitis. Servicio de nefrología . Hospital General de Castellón.

-Hojas de recogida de datos analíticos, biométricos, toma de muestras y curso evolutivo del paciente.

-Formulario de información al paciente.

- Modelo de consentimiento informado.

Nota: Este proyecto de investigación corresponde el proyecto de Tesis de licenciatura de D^a. Belén Montañés Pauls, dirigido por el Dr. Manuel Alós Almiñana, Profesor asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital General .de Castellón.

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1.1. JUSTIFICACIÓN

La diálisis peritoneal es un sistema de depuración extrarenal que es utilizado para extraer toxinas, sales en concentraciones anormalmente altas y sustancias tales como uratos, fosfatos, creatinina y urea. Su nombre deriva del uso del peritoneo como membrana semipermeable. Durante la diálisis, la cavidad peritoneal se usa como depósito para la solución depuradora (dializante), que absorbe los desechos tóxicos de la sangre. Esto se logra mediante un proceso de difusión a través de los numerosos poros que permiten el paso de moléculas pequeñas.

Al final de la década de los setenta Popovich y Moncrief desarrollaron una manera novedosa de afrontar el tratamiento de la insuficiencia renal crónica mediante el uso de diálisis peritoneal. Esta novedad consistía en dejar dializante en la cavidad peritoneal durante las 24 h del día, 7 días a la semana. El dializante se drena y reemplaza varias veces al día. Una vez efectuado cada recambio, el paciente está en libertad de realizar actividades diarias normales (es decir, es “ambulatorio”) de ahí el nombre adoptado por dicha técnica.

Se ha demostrado que, para mantener un nivel aceptable de concentración de urea en la sangre, es necesario equilibrar aproximadamente 10 litros de dializante con los fluidos del cuerpo. Se obtendrán unos 2 litros por ósmosis, lo que requiere que unos 8 litros sean infundidos en la cavidad peritoneal. El volumen de una infusión normal es de 2 litros, lo que significa que se necesita un total de cuatro recambios por día, que el paciente distribuye normalmente cada 4 a 6 horas durante el día y 8 horas por la noche.

La implantación de un catéter en la cavidad peritoneal entraña un riesgo de infecciones por la existencia de una puerta de entrada de posibles agentes infecciosos y por la disminución de los mecanismos de defensa celular y humoral ligados a la presencia de un cuerpo extraño. El origen de esta contaminación es triple:

- Origen cutáneo: los gérmenes saprófitos, habitualmente presentes a nivel de la epidermis, pueden originar la aparición de procesos infecciosos.

- Origen endógeno: causada por gérmenes que se encuentran en el organismo y pueden acceder a la cavidad peritoneal por vía sanguínea, por vía genitourinaria o bien por vía digestiva.

- Origen exógeno: los microorganismos presentes en el ambiente, pueden penetrar accidentalmente al peritoneo al efectuar las manipulaciones presentes durante el proceso de diálisis.

La peritonitis, es decir, la inflamación de la membrana peritoneal, esta generalmente caracterizada por fiebre, fuerte dolor abdominal y a veces náuseas, vómitos y diarrea. El diagnóstico de la peritonitis es fácil mediante la inspección de la bolsa de solución que contiene la solución drenada. Mientras que una irritación de la membrana peritoneal puede o no, causar turbidez en la solución, la infección siempre la causa. Por tanto, la presencia de turbidez conduce a la realización de un cultivo microbiológico, para identificar el o los microorganismos causantes de la infección.

La incidencia de la peritonitis varía ampliamente entre centros y oscila desde un episodio por paciente cada 2 meses a un episodio por paciente cada 20 meses de diálisis. En conjunto la proporción de peritonitis en pacientes sometidos a DPCA tiene una media de 1.4 episodios por paciente y año de tratamiento (Lindblom 88).

El riesgo de peritonitis parece estar influenciado por la edad, raza, estatus económico y nivel de educación. Como cabe esperar, el riesgo de desarrollar peritonitis en un paciente sometido a DPCA aumenta con el paso del tiempo. Al cabo de 24 meses de terapia, la probabilidad de sufrir un episodio de peritonitis alcanza al 78% de los pacientes.

En pacientes sometidos a DPCA, la peritonitis es causada la mayoría de las veces por un sólo microorganismo patógeno, usualmente un coco Gram(+), que puede ser aislado a partir de la flora microbiológica normal de la piel del individuo o bien a partir del tracto respiratorio alto. A este respecto, la presentación y curso de la peritonitis asociada a DPCA difiere considerablemente de la presentación y curso de

la peritonitis severa que caracteriza a la perforación intestinal, una infección polimicrobiana en la que están implicadas bacterias Gram(-) y bacilos anaerobios. Aproximadamente un 70% de los microorganismos causantes de peritonitis en pacientes en DPCA son cocos Gram(+). Entre *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* suman el 54% de los microorganismos aislados.

Los microorganismos Gram (+) causan el 25% de los casos, y los hongos, los microorganismos anaerobios y las micobacterias suman aproximadamente el 5%.

Consideraciones farmacoterapéuticas.

Los antimicrobianos han sido administrados a pacientes en DPCA por vía i.v., i.p. y oral en una gran variedad de esquemas posológicos, no habiéndose probado que un régimen en concreto sea superior. Consecuentemente, la terapia para tratar las peritonitis asociadas a la DPCA no ha sido estandarizada.

La peritonitis asociada a DPCA es una infección localizada, por lo que la instilación intraperitoneal de antimicrobianos se utiliza como la vía preferente de tratamiento. La terapia sistémica por vía i.v. es la más frecuente en las peritonitis causadas por *pseudomonas aeruginosa* u hongos, y en los casos de perforación intestinal.

La Tabla (Sanford 04) recoge algunos esquemas de tratamiento para la peritonitis asociada a DPCA.

Tabla 1. (Sanford 04) esquemas de tratamiento para la peritonitis asociada a DPCA.

Agente	Dosis mg/2L		Agente	Dosis mg/2L	
Penicilinas	Inicial	Mantenimiento	Aminoglucosi	Inicial	Mantenimiento
Ticarcilina	1000-2000	250	Amikacina	500	12-24
Mezlocilina	3000 iv	500	Gentamicina	70-140	8-16
Piperacilina	4000 iv	500	Tobramicina	70-140	8-16
Ampi/sulbactm	1000-2000	100	Quinolonas		
Cefalosporinas			Ciporfloxacino	500 PO	50
Cefazolina	500-1000	250-500	Otros agentes		
Cefoxitina	1000	200	Vancomicina	1-2g	30-50
Cofotaxima	2000	500	Clindamicina	300	300
Ceftriaxona	1000	250-500	Eritromicina		150
Ceftacídima	1000	250	Trimetro/Sulfa	320/1600	80-400
Imipenem/Cil	500-1000	100-200	Antifungicos		
Aztreonam	1000	500	Anfotericina B	10	2-8
			Flucitosina	2-3g	-
			Fluconazol		150 mg ip

Se han publicado varios estudios farmacocinéticos de antimicrobianos en pacientes sometidos a DPCA. Las recomendaciones posológicas para el tratamiento de las peritonitis asociadas a DPCA se fundamentan, por lo general, en datos derivados de estudios farmacocinéticos sobre pacientes no infectados; los efectos exactos de la inflamación del peritoneo en el transporte de fármacos permanece mal definido. Las peritonitis parecen inducir alteraciones de permeabilidad en el peritoneo del paciente que modifican los parámetros farmacocinéticos de los antimicrobianos.

Vancomicina.

La vancomicina es un antibiótico polipeptídico procedente de *Streptomyces orientalis* de PM 1448 daltons que presenta actividad antimicrobiana frente a bacterias G(+) aerobias y anaerobias, al inhibir la síntesis de la pared celular. Es activa frente a estafilococos (incluyendo las cepas meticilin resistentes y las productoras de betalactamasas), estreptococos, enterococos y *C. Difficile* entre otros. No es activo frente a bacterias G (-) hongos y micobacterias.

Su eliminación es fundamentalmente renal (85%) . Existe una relación lineal entre la eliminación de la vancomicina y la función renal. En los pacientes con insuficiencia renal el aclaramiento de esta está disminuido y existe una prolongación considerable de la semivida del fármaco.

En pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarenal, tradicionalmente, el aclaramiento de vancomicina por los dializadores se ha considerado despreciable, de manera que dosis de 15mg/kg cada 7 a 10 días, producirían concentraciones séricas adecuadas en pacientes anafrénicos sometidos a diálisis peritoneal o diálisis convencional con membrana de cuprofano.

1.2 OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es el diseño de un modelo farmacocinético para la vancomicina administrada por vía i.p. a pacientes con peritonitis durante la DPCA.

Como objetivos complementarios del estudio se abordarán los siguientes.

1. Evaluar de la efectividad antimicrobiana potencial de las concentraciones séricas e intraperitoneales de la vancomicina a lo largo del tratamiento, particularmente en los tiempos de muestreo.
2. Analizar las relaciones entre la farmacocinética de la vancomicina y la eliminación de xenobióticos por vía intraperitoneal.
3. Evaluar de la efectividad clínica y microbiológica del protocolo de tratamiento de la peritonitis en pacientes sometidos a DPCA.
4. Proponer de un esquema de monitorización clínica de vancomicina vía i.p. en la práctica clínica basado en una técnica que permita el ajuste posológico individualizado.

2. METODOLOGÍA

2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo observacional de una cohorte de pacientes incluidos en el programa de DPCA del Hospital General. de Castellón tratados con vancomicina i.p. de acuerdo al protocolo del servicio de Nefrología durante un episodio de peritonitis.

2.2. PERIODO DE SEGUIMIENTO

Los pacientes estarán bajo seguimiento durante 1 semana. Permanecerán ingresados 24h en el hospital tras la administración del antibiótico, este periodo podría incrementarse el tiempo que requiera la evolución clínica del paciente.

2.3 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Criterios de inclusión.

Los sujetos candidatos a participar en el estudio deben cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos con edad comprendida entre 18-75 años.
- Pacientes sometidos a DPCA.
- Pacientes con signos y/o síntomas de peritonitis con menos de 24h de evolución.
- Pacientes que no están siendo tratados con otros antibióticos.
- Consentimiento informado del paciente tras haber recibido la información adecuada sobre el estudio.

Criterios de exclusión

- Alergia a la vancomicina.
- No cumplir los criterios de inclusión.

Criterios de retirada.

Los sujetos podrán abandonar el estudio en los siguientes casos:

- A petición del propio paciente.
- A criterio del investigador, cuando considere que la continuación del sujeto en el estudio irá en detrimento de su bienestar.

2.4. TÉCNICA ANALÍTICA

La determinación de las concentraciones del antibiótico en suero y líquido peritoneal se efectuará mediante un ensayo automatizado de inmunofluorescencia polarizada (FPIA) con anticuerpos monoclonales utilizando el sistema AXYM[®] de ABBOTT[®].

Validación de la técnica

La técnica seleccionada está perfectamente validada para la medida de concentraciones de vancomicina en suero, pero no en líquido peritoneal. Además las concentraciones alcanzadas en el líquido peritoneal son muy superiores al rango de concentraciones utilizado por esta técnica para el plasma por lo que fue necesaria una validación de la técnica.

Para realizar esta validación de la técnica se utilizaron una serie de diluciones conocidas de vancomicina preparadas en bolsa de diálisis peritoneal exactamente igual a la que se administrará posteriormente a los pacientes.

Procedimiento

Se preparó una bolsa de DPCA (CAPD-2 de laboratorios Fresenius[®] concentración de glucosa 2.25%) añadiéndole 2g de vancomicina (Sigma lote: 1184955) tal como indica el protocolo de tratamiento de las peritonitis en pacientes sometidos a DPCA del servicio de nefrología del Hospital General de Castellón.

La concentración teórica inicial que corresponde a la dilución de un volumen de 2155 ml de vancomicina es de 930mcg/ml. En un estudio previo se observó mediante vaciado y medida de 7 bolsas de diálisis en probetas graduadas que estas tenían un exceso de 140ml por bolsa, a los que deben añadirse los 15ml de

diluyente utilizados para disolver los antibióticos. A continuación se realizaron las siguientes diluciones con el mismo dializante: 1/1, 3/4, 1/2, 1/4, 1/10.

Seguidamente se prepararon por duplicado diluciones 1/10.

El análisis de regresión entre las concentraciones experimentales y las teóricas se adapta a una línea de identidad con un coeficiente de correlación de 0.9986 ($p < 0.001$). El valor de la pendiente de esta línea de identidad es de 0.98 (IC95% 0.94-1.02).

2.5. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

Experiencia del grupo de investigación:

En esta línea de investigación clínica nuestro grupo ha participado en estudios sobre pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) sometidos a hemodiálisis (HMD) tratados con antibióticos.⁽²⁾⁽³⁾

Así mismo dentro de la línea de estudio de la influencia de la depuración extrarenal en la farmacocinética de los antibióticos, se enmarca un estudio efectuado sobre la farmacocinética de ciprofloxacino en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.⁽¹⁾

Cálculo de parámetros farmacocinéticos:

A partir de los pares de valores de concentración-tiempo se estimarán los parámetros farmacocinéticos individuales (Cl, Vd etc..) a través del ajuste a un modelo farmacocinético bicompartimental con administración en compartimento central y eliminación desde compartimento periférico, utilizando el programa WIN-NONLIN (SCI Software).

Para el diseño del método bayesiano de monitorización clínica de vancomicina intraperitoneal se utilizará el programa PKS Abbottbase (Abbott®).

3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Cuando alguno de los pacientes sometidos a DPCA haya presentado en las 24h previas algún síntoma o signo de peritonitis, se le administraran los antibióticos establecidos por el Servicio de Nefrología del Hospital General de Castellón (vancomicina y ceftacídima). Con el fin de realizar el estudio de la farmacocinética de la vancomicina se procederá al ingreso del paciente durante 24h y se recogerán los siguientes datos:

- 1) Datos del paciente en el momento de su inclusión en el estudio (administrativos, biométricos y clínicos).
- 2) Datos del tratamiento, incluyendo tratamientos asociados y tratamiento al inicio del protocolo.
- 3) Protocolo de toma de muestras:

Toma de muestras de sangre:

1ª) A las 4h de haber comenzado la DPCA. } 1ª bolsa (de duración 6h)

2ª) A las 6h 10h)

3ª) A las 8h. } 2ª bolsa (de duración 4h)

4ª) A las 10h.)

5ª) A las 24h.

6ª) A las 48h.] Tomas de muestra sin hospitalización

7ª) A las 168h]

Toma de muestras de dializado:

1ª) A las 6 h. } 1ª bolsa (de duración 6 h)

2ª) A las 6h 10'.)

3ª) A las 8h } 2ª bolsa (de duración 4 h)

4ª) A las 10 h.)

5ª) A las 24h.

6ª) A las 48 h.] Traerá al hospital la última bolsa de dializante correspondiente a estos días

7ª) A las 168 h]

4) Recogida de datos de la evolución clínica del paciente (microbiológicos, clínicos, etc.)

5) Tamaño de muestra:

Para calcular el tamaño muestral hemos utilizado el programa informático CQC de Glaxo Wellcome versión 1.1 que nos permite calcular el tamaño muestral en la estimación de una media. El tamaño muestral (n) estará en función de los siguientes factores: Desviación típica poblacional (o su estimado a partir de la desviación típica muestral), Epsilon, y el nivel de confianza. Este último valor da la probabilidad de que el parámetro poblacional sea cubierto por el intervalo de confianza de tamaño \pm epsilon alrededor de la media muestral.

La desviación típica poblacional se conoce a partir de estudios anteriores, bibliografía, publicaciones, o estudios piloto.

La fórmula empleada para el cálculo del tamaño muestral es:

$$n = \left(\frac{K \cdot S}{e} \right)^2$$

En donde K= Factor de confianza

S= Desviación típica poblacional

E= Epsilon

Como media hemos utilizado la media del aclaramiento de creatinina calculada por Fernandez MJ y colaboradores en: “Comportamiento farmacocinético de la vancomicina administrada vía intraperitoneal en pacientes sometidos a DPCA” (comunicación presentada al XLIV Congreso de la SEFH, Pamplona 1999), con una desviación típica del 10%, un coeficiente de variación del 20% y un intervalo de confianza del 95% .

Datos:

Epsilon =8

S=10

Nivel de confianza= 0.9500

Valores intermedios

K=1.9600

Resultado

N (sujetos necesarios)=7

De este modo se planifica la inclusión de 7 pacientes en la cohorte prospectiva del presente estudio.

4. ASPECTOS ÉTICOS

4.1. BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Los procedimientos establecidos en este protocolo están destinados a asegurar que los investigadores observen los principios de buena práctica clínica de la Comunidad Europea y de la Declaración de Helsinki en la realización, valoración y documentación de este estudio.

4.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Antes de ser incluido en el estudio, cada paciente debe dar su consentimiento para participar en el mismo, tras haber sido debidamente informado, de la naturaleza y consecuencias posibles del estudio. Se proporcionará una hoja de información sobre el ensayo.

4.3. APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE ENSAYO

Antes de comenzar el ensayo, el protocolo del mismo y los documentos necesarios serán presentados al comité ético de investigación clínica.

4.4. CONFIDENCIALIDAD

Los datos personales así como los resultados de las pruebas que se efectúen, serán tratados de forma confidencial.

INFORMACIÓN AL PACIENTE

FARMACOCINÉTICA DE LA VANCOMICINA EN PACIENTES SOMETIDOS A DIALISIS PERITONEAL CONTÍNUA AMBULATORIA (DPCA)”

Su médico le ha invitado a participar en un estudio de investigación de la farmacocinética de un antibiótico utilizado en el tratamiento de la peritonitis, llamado vancomicina.

El objetivo de este estudio es estudiar la farmacocinética de la vancomicina en pacientes sometidos a DPCA con el fin de comprobar si el esquema de dosificación propuesto proporciona concentraciones eficaces durante 7 días y, en caso necesario establecer una pauta de tratamiento individualizada en cada paciente para obtener un tratamiento más efectivo y más seguro en este grupo de pacientes podría incrementarse si su situación clínica lo requiere.

Se le administrará por vía intraperitoneal vancomicina y ceftacidima siguiendo el protocolo establecido por el servicio de nefrología, (este protocolo es el que se realiza habitualmente), para el tratamiento de la peritonitis.

Durante el periodo del estudio se le realizarán las siguientes tomas de muestras:

TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE:

- 1ª) A las 4h de haber comenzado la DPCA. } 1ª bolsa (de duración 6h)
2ª) A las 6h 10h) }
3ª) A las 8h. } 2ª bolsa (de duración 4h)
4ª) A las 10h.) }

5ª) A las 24h.
6ª) A las 48h.] Tomas de muestra sin hospitalización
7ª) A las 168]

TOMA DE MUESTRAS DE DIALIZADO

- 1ª) A las 6 h. } 1ª bolsa (de duración 6 h)
2ª) A las 6h 10'.) }
3ª) A las 8h } 2ª bolsa (de duración 4 h)
4ª) A las 10 h.) }

5) A las 24h.
6ª) A las 48 h] Traerá al hospital la última bolsa de dializante
7ª) A las 168]

Si no desea participar en el estudio o decide interrumpir su participación en el mismo en cualquier momento, seguirá recibiendo exactamente la misma calidad de asistencia médica. Sus datos personales así como los resultados de las pruebas que se efectúen, serán tratados de forma confidencial.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Farmacocinética de la vancomicina en pacientes sometidos a DPCA.

Yo, _____

(nombre y apellidos del participante del estudio).

declaro bajo mi responsabilidad que:

- He recibido la hoja de información sobre el estudio
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He sido informado por _____

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2ª Sin tener que dar explicaciones
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Y expreso libremente mi conformidad para participar en el estudio

_____ / ____ / ____ /

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Mir Suay María Pilar “Farmacocinética de ciprofloxacino en pacientes sometidos a diálisis peritoneal”. Tesis doctoral. Universidad de Valencia .Facultad de Farmacia. Valencia ,1997.
2. Ferriols Lisart Rafael.” Monitorización de Tobramicina en pacientes con ERT sometidos a HMD”. Tesis de licenciatura. Universidad de Valencia .Facultad de Farmacia. Valencia, 1994
3. Faus M^a Teresa “Farmacocinética de Vancomicina en pacientes con ERT sometidos a HMD”. Tesis de licenciatura. Universidad de Valencia. Facultad de Farmacia. Valencia ,1997.
4. Fernandez MJ, Ezquer J, Pérez M, Ruiz N, Miguel A. Comportamiento farmacocinético de la vancomicina administrada vía intraperitoneal en pacientes sometidos a DPCA. XLIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Pamplona, Septiembre 1999.
5. Keanne. William F et al. Peritoneal Dialysis-Related peritonitis treatment recomendations 1993 update. *Peritoneal Dialysis International* 1993; 13:14-28.
6. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 28th Ed. *Editorial Board*. Viena (USA) 2004.
7. Vancomycin información técnica AsXYM. *Abbott* 1998.
8. Declaración de Helsinki, Finlandia, Junio 1984.
9. Drake J. Michael et al .Antimicrobial activity of vancomycin, gentamycin, and tobramycin in peritoneal solution. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1990.47; 1604-1606.

Anexo2

Anexo 2. Modelo bicompartimental desarrollado para la administración de vancomicina vía intraperitoneal

```
MODEL
*****
Developer:      Belén MontañesPauls
Model Date:     10/04/2005
Model Version:  101
*****
```

COMMANDS

NFUN 2

NDER 2

NPARAMETERS 3

PNames 'Cl' 'Vc' 'Cl_a'

NSECONDARY 3

SNames 'KEL' 'K_A' 'K_D'

END

remark - define temporary variables

TEMPORARY

END

remark - define differential equations starting values

START

Z(1)= 0.00

Z(2)= 2000.00

END

remark - define differential equations

DIFF

CS = Z(1)/Vc

CB = Z(2)/2

DZ(1)= Cl_a*(CB-CS)-Cl*CS

DZ(2)= -Cl_a*(CB-CS)

IF X=6 THEN Z(2)=0

```
ENDIF
IF X=10 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=14 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=18 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=24 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=28 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=32 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=36 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=40 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=48 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=52 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=56 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=60 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=64 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=72 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=76 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=80 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=84 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=88 THEN Z(2) =0
```

```
ENDIF
IF X=96 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=100 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=104 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=108 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=112 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=120 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=124 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=128 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=132 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=136 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=144 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=148 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=152 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=156 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=160 THEN Z(2) =0
ENDIF
IF X=168 THEN Z(2) =0
ENDIF

END
```

remark - define algebraic functions

FUNC 1

$F = Z(1)/Vc$

END

FUNC 2

$F = Z(2)/2$

END

remark - define any secondary parameters

SECO

$KEL = Cl/Vc$

$KA = Cl_a/2$

$KD = Cl_a/Vc$

END

remark - end of model

EOM

Bibliografía.

ABBOTTBASE pharmacokinetic System. Abbott Laboratories, 1991.

ABERNETHY DR., GREENBLATT DJ. Drug disposition in obese humans. An update. *Clinical Pharmacokinetics* 1986; 11(3): 199-213.

ACEDO GUTIERREZ M. S., BARRIOS BLANDINO A., DÍAZ SIMON R. y cols. Nefrología. Insuficiencia renal crónica. En *Manual de diagnóstico y terapéutica*. 4º edición. E. GRAF, S.A. 1998; 563-571.

ADAMEZYK MACIEJ, BRATE ELAINE M., ENRICO G. y cols. Development of a quantitative vancomycin immunoassay for the abbott AxSYM analyzer. *Therapeutic Drug Monitoring* 1998; 20:191-201.

ALBRECHT RF & LANIER WL. Potentiation of succinylcholine-induced Phase II block by vancomycin. *Anesth Analg* 1993; 77:1300-1302.

ALDAZ A., ORTEGA A., IDOATE A. y cols. Effects of hepatic function on vancomycin pharmacokinetics in patients with cancer. *Therapeutic Drug Monitoring*.2000; 22(3):250-257.

ANGARAN DM, DIAS VC, AROM KV y cols. The comparative influence of prophylactic antibiotics on the prothrombin response to warfarin in the postoperative prosthetic cardiac valve patient. *Ann Surg* 1987; 206:155-161.

AYUS JC., ENEAS JF., TONG TG. y cols. Peritoneal Clearance and total body elimination of vancomycin during chronic intermittent peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 1979; 11(3):129-32.

AZZAZY HASSAN M. E., CHOU PETER P., TSUSHIMA JONH H. y cols .Abbott AxSYM Vancomycin II Assay: Multicenter Evaluation and Interference Studies. Therapeutic Drug Monitoring. 1998; 20: 202-208.

BAILIE GEORGE R., MORTON ROSS, GANGULI LEELA y cols. Nephron.1987; 46:316-318.

BAILIE G.R., EISELE G., VENEZIARA RA y cols. Prediction of serum vancomycin concentrations following intraperitoneal diálisis patients with peritonitis. Clinical Pharmacokinetics 1992; 22(4): 298-307.

BAILIE GEORGE R. and EISELE GEORGE. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: A review of its mechanics, advantages, complications, and areas of controversy. The annals of pharmacotherapy 1992; 26:1409-1420.

BASTANI BAHAR, FREER KATHRYN, READ DEBORAH y cols. Treatment of Gram- positive peritonitis with two intraperitoneal doses of vancomycin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Nephron 1987;45:285-287.

BENNETT W.M. Guide to Drug Dosage in Renal Failure. En Drug Data Handbook. De Adis International Limited. 3ª edición. 1998; 49-112.

BERGERON L. BOUCHER FD. Possible red.man syndrome associated with systemic absortion of oral vancomycin with normal renal function. Annals Pharmacotherapy 1994; 28(5):581-584.

BERNARDINI R., MISTRELLO G., NOVEMBRE E. y cols. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from Anisakis simplex and Dermatophagoides pteronyssinus. Int J Immunopathol Pharmacol. 2005; 18(4):671-5.

BLEVINS RD., HALSTENSON CE., SALEM NG. y cols. Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrobia. Agents Chemother.* 1984;25(5):603-6.

BOUCHILLON SK, JOHNSON BM, HOBAN DJ y cols. Determining incidence of extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriae*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001-2002. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:119-24.

BOYCE MD NEIL W., PhD WOOD MD COLIN, THOMSON MD NAPIER M. y cols. Intraperitoneal (IP) vancomycin therapy for CAPD Peritonitis. A prospective, randomized comparison of intermittent v continuous therapy. *American Journal of Kidney diseases* 1988; 12 (4):304-306.

BRESSOLLE FRANÇOISE, KINOWSKI JEAN-MARIE , DE LA COUSSAYE JEAN EMMANUEL y cols. Clinical Pharmacokinetics during continuous haemofiltration. *Clinical Pharmacokinetics* 1994; 26 (6): 457-471.

BUNKE CM., ARONOFF GR., BRIEF ME y cols. Vancomycin kinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical Pharmacol Ther.* 1983; 34(5):631-637.

BUTLER DAWN R., KUHN ROBERT J. y CHANDLER MARY H.H. Pharmacokinetics of anti-infective agents in paediatric patients. *Clinical Pharmacokinetics* 1994; 26(5):374-395.

CAIRNS CJ and ROBERTSON J. Incompatibility of ceftacide and vancomycin. *Pharm. J.* 1987; (9):238-277.

CARRASCO JL. Bioestadística básica. Conceptos, fundamentos y aplicación. Madrid. CIBEST.1990.

CARRASCO JL. Bioestadística especial. Temas de aplicación práctica. Madrid. CIBEST.1991.

CHADWICH DH., AGARWAL S., VORA BJ. y col Outcome of peritonitis treated with intraperitoneal (i.p.) weekly vancomycin and i.p. daily netilmicin. Journal of Nephrology.1999;12(5):318-321.

CHAI LUAN LOW, KAMANI GOPALAKRISKA and WAI CHOONG LYE. Pharmacokinetics of once daily intraperitoneal cefazolin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology 2000; 11:1117-1121.

CISTERNA R, IBARRA K, MORLA A y cols. Multicenter study of resistance in *enterococci*. The role of teicoplanin. Spanish Group for Study and Surveillance of Resistance. Rev Esp Quimioter 1999; 12:237-43.

CLSI: PERFORMANCE STANDARDS FOR ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING; FIFTEENTH INFORMATIONAL SUPPLEMENT. Clinical and laboratory standards institute. M100-s15. Vol 25.nº1. January 2007.

CQC Glaxo Wellcome versión 1.1 (año 2000).

CUNHA BA, QUINTITIANI R, DEGLIN JM. Pharmacokinetics of vancomycin in anuria. Rev. Infect Disease. 1981;3 suppl:269-72.

CUNHA BA, RISTUCCIA AM. Clinical usefulness of vancomycin. Drug Rev. 1983; 2.417-424.

DÁMASO D. Glicopéptidos. En Antibacterianos. De Marketing Pharm. S.A. 1990; 465-477.

DAVIES SP., AZADIAN BS., KOX WJ. y cols. Pharmacokinetics of ciprofloxacin and vancomycin in patients with acute renal failure treated by continuous haemodialysis. *Nephrol Dial Transplan* 1992; 7(8):848-54.

DE BOCK V., VERBEELLEN D., MAES V. y cols. Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing haemodialysis and haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4(7):635-9.

DECLARACIÓN DE HELSINKI, Finlandia, Junio 1984.

DELDOT ME., LIPMAN J., TETT SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004;58(3):259-68.

DEL PESO G., FERNANDEZ-REYES MJ., HEVIA C. y cols. Factors influencing peritoneal transport parameters during the first year on peritoneal dialysis: peritonitis is the main factor. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(6):1201-6.

DEMOTES-MAINARD F., LABAT L., VINÇON G. y cols. Column-Switching High-Performance Liquid Chromatographic Determination of vancomycin in serum. *Therapeutic Drug Monitoring* 1994; 16:293-297.

DRAKE J. MICHAEL y cols. Antimicrobial activity of vancomycin, gentamycin, and tobramycin in peritoneal solution. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1990.47; 1604-1606.

DRUGS INFORMATION. American Society of Health-System Pharmacist. Customer Service Department. 2005;464-471.

DUCHARME MP., SLAUGHTER RL., EDWARDS DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. Therapeutic Drug Monitoring 1994; 16(5): 513-518.

ESCOLANO M. "Degradación cinética de la ceftacídima" Tesina de licenciatura. Facultad de farmacia. Universidad de Valencia. 1988.

FAUS M^a TERESA "Farmacocinética de Vancomicina en pacientes con ERT sometidos a HMD". Tesis de licenciatura. Universidad de Valencia. Facultad de Farmacia. Valencia, 1997.

FENTON P. Treatment of peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. J anticrob chemother 1984; 13:407-415

FERNADEZ MJ, EZQUER J, PÉREZ M, RUIZ N, MIGUEL A. Comportamiento farmacocinético de la vancomicina administrada via intraperitoneal en pacientes sometidos a DPCA. XLIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Pamplona, Septiembre 1999.

FERRIOLS LISART RAFAEL." Monitorización de Tobramicina en pacientes con ERT sometidos a HMD". Tesis de licenciatura. Universidad de Valencia .Facultad de Farmacia. Valencia, 1994.

FISCHBACH M., DHEU C., HELMS P. y cols. The influence of peritoneal surface area on dialysis adequacy. Peritoneal Dialysis Int. 2005; 25(3):137-140.

FOOTE EF., DREITLEIN WB., STEWARD CA. y cols. Pharmacokinetics of vancomycin when administered during high flux hemodialysis. Clin Nephrol 1998; 51(1):51-5.

FRANCIA M^a VICTORIA. Enterococcus resistentes a glucopéptidos en Europa: Un problema hospitalario creciente. Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica 2005; 23(8):457-9.

GARLAND JS y cols. Prevalence of low GFR and proteinuria in the US adult population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000): How many people have CKD?. J. Am. Soc. Nephrol 14: 288A,2003 (abstract).

GENDEH BS, GIBB AG, AZIZ NS y col. Vancomycin administration in continuous ambulatory peritoneal dialysis. The risk of ototoxicity. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118(4):551-558.

GOETZ MB & SAYERS J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. J Antimicrob Chemother 1993; 32:325-334.

GOKAL R. Peritonitis and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). J Antimicrob Chemother 1982; 9: 417-22.

GONZALEZ-MARTIN G., ACUNA V., PEREZ C. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with severely impaired renal function. Int. J. Pharmacol. Ther. 1996; 34(2): 71-5.

GOOSSENS H, JABES D, ROSSI R y cols. European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. J Antimicrob Chemother.2003;51 Suppl 3:5-12.

GOROSTIDI M., ALONSO JL., GONZALEZ DE CANGAS. y cols. Prevalencia de insuficiencia renal en población de edad avanzada y factores asociados. Resultados preliminares. XXXIV Congreso Nacional de la SEN. Resumen en Nefrología.2004;24.

GRANDISON MONICA K. y BOUDINOT F. DOUGLAS. Age-Related changes in protein binding of drugs. Clinical Pharmacokinetics 2000;38:271-290.

GRAY HH., GOULDING S., EYKYN SJ. Intraperitoneal vancomycin and ceftazidime in the treatment of CAPD peritonitis. Clin Nephrol. 1985; 23(2):81-4.

GRUNENBERG RN, HRYNIEWICZ W. Clinical relevance of a European collaborative study on comparative susceptibility of gram-positive clinical isolates to teicoplanin and vancomycin. Int J Antimicrob Agents. 1998 ;10 :271-7.

GUCEK A, BREN A.F., HERGOUTH y cols. Cefazolin and netilmicine versus vancomycin and ceftacidime in tratment of CAPD peritonitis. Adv. Perit Dial 1997;13:218-220.

HARFORD AM., DOMEENIC A.S., TARTAGLIONE T. y cols. Vancomycin Pharmacokinetics in continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients with Peritonitis. Nephron. 1986;43:217-222.

HORTON MW, DEETER RG y SHERMAN RA. Treatment of peritonitis in patients undergoing continous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Pharm 1990;9:102-118.

HOWARD CE, ADAMS LA, ADMIRE JL. y cols. Vancomycin-induced thrombocytopenia: a challnrgr and rechallenge. Annals Pharmacotherapy 1997; 31(3):315-318.

HYATT JUDITH M., McKINNON PEGGY S., ZIMMER GABRIAL S. The importance of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic surrogate markers to outcome. *Clinical Pharmacokinetics* 1995;28 (2): 143-160.

JAEHDE ULRICH y SÖRGEL FRITZ. Clinical pharmacokinetics in patients with burns. *Clinical pharmacokinetics* 1995; 29(1):15-28.

JHONSON CURTIS A., TAYLOR CLAUDE A. III, ZIMMERMAN STEPHEN W. y cols. Pharmacokinetics of Quinupristin-Dalfopristin in continous Ambulatory Dialysis Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.1999;43:152-156.

JIMÉNEZ NV, CASABÓ VG, SANCHO V. Manual de procedimientos de Farmacocinética Clínica; 1997;91-94.

KAPSNIK-UNEC JOAN E., SANDE MERLE A. y CHAMBERS HENRY F. Fármacos antimicrobianos. En *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Goodman & Gilman. Mc Graw-Hill interamericana. 9ª edición 1996;1194-1224.

KEANNE WILLIAM F. y cols. Peritoneal Dialysis-Related peritonitis treatment recomendations 1993 update. *Peritoneal Dialysis International* 1993; 13:14-28.

KELLER E., REETZE P. Y SCHOLLMAYER P. Drug therapy in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical pharmacokinetics*.1990; 18(2):104-117.

KELLER F., HORSTENSMEYER C., LOOBY M. y cols. Vancomycin dosing in haemodialysis patients and Bayesian estimate of individual pharmacokinetics parametres. *Int. J. Artif. Organs* 1994; 17(1): 19-25.

KIHARA M., IKEDAY., FUJITA H. y cols. Effects of slowly performed daytime hemodialysis (slow HD) on the pharmacokinetics of vancomycin in hemodynamically unsestable patients with renal failure. *Blood Purif* 1996. 14(1):20-5.

LAM Y. W. FRANCIS., BANERJI SHIREEN, HATFIELD CATHERINE y cols. Principles of drug administrati3n in renal insuficiency. *Clinical pharmacokinetics* 1997; 32(1):30-57.

LAUZURICA R., ALCAZAR R. y MARTÍN G. Fármacos en insuficiencia Renal. En NAC (Normas de actuaci3n clínic a en nefrología): Diagn3stico sindr3mico y exploraciones diagn3sticas. De Harcourt Brace de España, S.A. 1998;173-184.

LEADER WG, CHANDELER HH y CASTIGLIA M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin theraphy. *Clinical pharmacokinetics*. 1995; 28: 327-42.

LI LI, MILES MICHAEL V., HALL WILLIAM AND CARSON STANLEY W. An improved micromethod for vancomycin determnation by Hih-Performance Liquid Chromatography. *Therapeutic Drug Monitoring* 1995;17: 366-370.

LINDBLAS AS, NOVAK JW, NOLPH KD y cols. The 1987 USA National CAPD Registry Report . *ASAIO Trans* 1988;34:150-156.

MACIAS WL., MUELLER BA., SCARIM SK Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure preservation of nonrenal clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52(5):570-1.

MAGERA BE., ARROYO JC., ROSANSKY S.J. y cols. Vancomycin Pharmacokinetics in patients with peritonitis on peritoneal dialysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1983; 23(5):710-714.

MANDURU MADHAVI, FARIELLO ANDREW, WHITE ROGER L. y cols. Stability of ceftacidime sodium and teicoplanin sodium in peritoneal dialysis solution. *American Journal Health-System Pharmacy*.1996;53:2731-2734.

MANLEY HJ., BAILIE GR., FRYE RF. y cols. Intravenous vancomycin pharmacokinetics in automated peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2001;21(4):378-85.

MANUAL USO AxSYM. *Abbott Laboratories* ® 1999.

MARCHESE A., DEBBIA E.A., BACCA D. y cols. Multidrug-resistant gram-positive pathogens. An update on current microbiology. *Drugs* 1997;54(S)6:11-20.

MARTINDALE Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1ª edición 2003; 387-389.

MATZKE GR, ZHANEL GG AND GUAY DRP. Clinical Parmacokinetics of vancomycin. *Clinical Pharmacokinetics*, 1986; 11: 257-282.

MATZKE GR, McGORY RW, HALSETENSON CE, KEANE WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1984; 25:433-437.

McINTYRE M, TREND V, CURRAN A. Ciprofloxacin: comparative in vitro activity against isolates from CAPD associated peritonitis. *Peritoneal Dialysis bulleti* 1987; 2:107-108.

MESNA J., GATELL J.M., JIMÉNEZ DE ANTA M.T. y cols. Características de los antimicrobianos. En *Guía de terapéutica antimicrobiana* 2005. 15ª edición De Masson. 2005;1-391.

MEVER CC, CALIS KA. New hemodialysis membranes and vancomycin clearance. *American Journal Health System Pharmacy* 1995;52(24):2794-2796.

MIR SUAY MARÍA PILAR. “Farmacocinética de ciprofloxacino en pacientes sometidos a diálisis peritoneal”. Tesis doctoral. Universidad de Valencia .Facultad de Farmacia. Valencia ,1997.

MOELLERING RC Jr., KROGSTAD DJ., GREENBLATT DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Am Intern. Med.* 1981; 94(3): 343-6.

MONTAÑÉS PAULS, BELÉN. “Aportaciones al estudio farmacocinético Farmacocinética de la Vancomicina en pacientes sometidos a DPCA”. Tesis de licenciatura. Universidad de Valencia. Facultad de Farmacia. Valencia ,2000.

MONTORO J. B. y cols. Nefrología. En *Farmacia Hospitalaria* 3ª edición 2002: 1114-1115.

MORSE GD, NAIRN DK, BERTINO JS y cols. Overestimation of vancomycin concentrations utilizing fluorescence polarization immunoassay in patients on peritoneal dialysis. *Therapeutic Drug Monitoring* 1987; 9:212-215.

MORSE GD, NAIRN DK, WALSH JJ. Once weekly intraperitoneal therapy for gram-positive peritonitis. *American Journal Kidney Disease* 1987;10(4):300-305.

MORSE GENE D., FAROLINO DENISE F., APICELLA MICHAEL A. y cols. Comparative study of intraperitoneal and intravenous vancomycin pharmacokinetics

during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1987; 31(2):173-177.

MORISHIGE HIROKO, SHUTO HIDEKI, IEIRI ICHIRO y cols. Inestability of standard calibrations may be involved in overestimating vancomycin concentrations determined by Fluorescence Polarization Immunoassay. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1996;18:80-85.

MOUNIER M., BENEVENT D., DENIS F. Pharmacokinetics of vancomycin in chronic renal failure patients in continous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) after intra-abdominal administration. *Phatol. Bioo. (Paris)*. 1985;33(5 pt2): 542-4.

MUELLER BA., SCOTT MK. y CLARK WR. More information on vancomycin clearance by new hemodialysis membranes. *American Journal Health System Pharmacy*.1996;53(13):1570-1575.

MULHERN J.G., BRANDEN GL., O'SHEA MH y cols. Trough serum vancomycin levels predict the relapse of gram-positive peritonitis in peritoneal dialysis patients.*American Journal Kidney disease* 1995;25(4):611-615.

MUTNICK AH, BIEDENBACH DJ, JONES RN. Geografic variations and trends in antimicrobial resistance among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*.2003;46:63-8.

NAKAYAMA H., ECHIZEN H., TANAKA M. y cols. Reduce vancomycin clearance despite unchanged creatinine clearance in patients treated with

vancomycin for longer than 4 weeks. *Therapeutic Drug Monitoring* 2008; 30(1): 103-107.

NEAL D., BAILIE GR. Clearance from dialysate and equilibration of intraperitoneal vancomycin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical Pharmacokinetics*.1990 ; 18(6):485-490.

NET A., ROGLAN A. En *Fracaso renal agudo*. Springer-verlay Ibérica, Barcelona 1999.

NIELSEN HE., SORENSEN I., HANSEN HE. Peritoneal transport of vancomycin during peritoneal dialysis. *Nephron*.1979;24:274-277.

NKF-DOQI. *Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy*, 97.

OLAECHEA ASTIGARRAGA PM., GARNACHO MONTERO J., GRAU CERRATO S. y cols. Resumen de las recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos gram positivos en el paciente crítico. *Farmacia Hospitalaria* 2007; 31(6): 353-369.

OLIVARES J., ALONSO A., BAJO M.A. y cols. Diálisis peritoneal. En *NAC (Normas de actuación clínica en nefrología): Tratamiento sustitutivo*. De Harcourt Brace de España, S.A. 1998;160-166.

OTERO A y cols. Prevalencia de insuficiencia renal oculta (IRCRO) en la provincia de Ourense. *Nefrología (Supl. 6)*: 26, 2003 (abstract).

PANCORBO S., COMTY C. Peritoneal transport of vancomycin in 4 patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1982; 31:37-39.

PHARMACOKINETIC SYSTEMS ABBOTTBASE 1991.

PATEL R. Clinical impact of vancomycin-resistant *enterococci*. J antimicrob Chemother.2003;51 Suppl 3:13-21.

PAULY DJ, MUSA DM, LESTICO MR y col.:Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy. Pharmacotherapy 1990; 10:378-382.

PECKMAN HOWARD J., DUPUIS ROBERT E., SAWYER WILLIAM T. y cols. Vancomycin Serum concentrations in Patientes with Renal Dysfunction: A Comparison of Fluorescence Polarization Immunoassay and the Enzyme-Multipied Immunoassay Tecnique. Therapeutic Drug Monitoring 1996 ; 18: 647-653.

PEREZ MARTINEZ J. y cols. Insuficiencia renal crónica: Revisión y tratamiento conservador. Arch. Med 2005: Vol 1(3): articulo 15.

PETERSON PK, MATZKE G, KEANE WF. Current of concepts in the management of peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis . Rev Infect Dis. 1987;9:604-612.

PIPKIN J., CONNORS K., AMIDON G., Y STELLA V.: En “Chemical Stability of Pharmaceuticals”. Eds. Jonh wiley. New York 1986.

PIRAINO BETH, BAULIE GEORGE y cols. ISPD Guidelines/Recommendations. Peritoneal Dialysis-related infections. 2005. Peritoneal Dalysis International 2005; Vol 25:107-131.

POLK RE. Red man syndrome. Annals Pharmacoteraphy 1998,32(7-8):840.

PORTA OLTRA B., PEREZ-RUIXO JJ. , BERTOLÍN OLMOS B., y cols. Análisis de la calidad de las determinaciones de ciclosporina mediante inmunofluorescencia polarizada indirecta. Farmacia Hospitalaria 2000; 24 (3): 151-158.

POU L., ROSELL M., LOPEZ R. y cols. Changes in vancomycin pharmacokinetics during treatment. Therapeutic drug monitoring 1996;18:149-153.

POWER BRADLEY M., FORBES A. MILLAR, VAAN HEERDEN P. VERNON y cols. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. Clinical Pharmacokinetics 1998; 34(1):25-56.

PRODUCT INFORMATION: GLUCOPHAGE®METFORMIN HYDROCHLORIDE. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 1999.

PRODUCT INFORMATION: RAPLON(TM), RAPACURONIUM BROMIDE. Organon Inc., West Orange, NJ, 1999.

RANGEL S. Primer Consenso Nacional sobre uso de antibióticos en peritonitis secundaria a DPCA. Enfermedades infecciosas y microbiología. 2005;(25)3.

REGISTRO DE LEVANTE DE DIÁLISIS PERITONEAL 2003. Castellón, Valencia, Murcia, Albacete y Cuenca.

REYNOLDS JAMES E.F. Antibacterials agents. En Martindale The Extra Pharmacopeia 31ª edition. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain .1996;295-297.

RIUS F., SAN JUAN E., CANTON E. y cols. Estudio de la estabilidad de la ceftacidima. . C.I.F. 1988. 7 (2ª ép) 359-367.

RODVOLD KA., BLUM RA., FISCHER JH. y cols. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1988(june): 848-852.

RODVOLD KEITH A., EVERETT JULIE A., PRYKA RANDY D. y cols. Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. *Clinical Pharmacokinetics*. 1997;33(1).32-51.

ROTSCHAFER JOHN C. Vancomycin. En: *A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring* William J. Taylor. De Abbott Laboratories Diagnostic División 1986.353-373.

RUBIN J, RAY R, BARNES T y cols. Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis . *Am J. Kidney Dis*. 1983; 2: 602-609.

SANFORD JP, GILBERT DN, MOELLERING RC, SANDE MA. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 34 th Ed. *Editorial Board*. Viena (USA) 2004.

SANTRE C., LEROY O., SIMON M., y cols Pharmacokinetics of vancomycin during continuous hemodiafiltration. *Intensive care. Med*. 1993;19(6):347-50.

SANYAL D., WILLIAMS A.J., JONHSON A.P. y cols. The emergence of vancomicine resistance in renal dialysis. *Journal of Hospital Infeccion* 1993; 24:167-173.

SCHAEDELI F., VEHLINGER DE., Urea Kinetics and dialysis treatment time predict vancomycin elimination during high-flux hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther*. 1998; 63(1):26-38.

SCHOUTEN MA., HOOGKAMP-KORSTANJE JA, MEIS JF y cols. Prevalence of vancomycin-resistant *enterococci* in Europe. Eur. J Clin Microbiol Infect Dis.2000;19:816-22.

SIMAL F. y cols. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en población general. Estudio Hortera. Nefrología 2004;Vol 24 (4):329-337.

SMITH PATRICK F., PETROS WILLIAM P., SOUCIE MICHAEL P. y cols. New modified Fluorescence Polarization Immunoassay does not falsely elevate vancomycin concentrations in patients with End-Stage Renal Disease. Therapeutic Drug Monitoring. 1998; 20: 231-235.

SMITH PF, MORSE GD. Accuracy of measured vancomycin serum concentrations in patients with end-stage renal disease. Annals Pharmacotherapy 1999;33(12):1329-1335.

SORIANO S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Nefrología 2004; Volumen 24,(6) : 27-34.

STAMATAKIS MARY K., LEADER W. GREG AND TRACY TIMOTHY S. Stability of high-dose vancomycin and ceftacidime in peritoneal dialysis solutions. American Journal Health-System Pharmacy. 1999; 56:246-248.

STOCKLEY IVAN H. Antibacterials and anti-infective agents drug interactions. En Drug interactions. Sixth Edition. The pharmaceutical press. 2002;128-232.

SUAREZ J.R. y CARDENAL C. Medicina crítica: Estrategia asistencial ante el fallo respiratorio y entidades nosológicas típicas. En manual de habilidades para la práctica clínica. A. FERNÁNDEZ CRUZ. Ed. Merck & Co INC 1999:518-559.

TAESCHNER W. AND VOZEH S. Pharmacokinetic Drug Data. En Drug Data Handbook. De Adis International Limited. 3ª edición. 1998; 1-49.

TAMARGO. Principios generales de la prescripción de fármacos en insuficiencia renal. En Manual de Terapéutica Médica. Rodes, carné, Trilla. Masson 2002.

TAN CC., LEE HS., TI TY. y cols. Pharmacokinetics of intravenous vancomycin in patients with end-stage renal failure. Ther Drug monitoring 1990;12(1):29-34.

TAYLOR CLAUDE A. III, ADBEL-RAHMAN EMAAD, ZIMMERMAN STEPHEN W. Clinical Pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clinical Pharmacokinetics 1996;31(4) 293-308.

TEJEDOR A., AHIJADO F. y GALLEGRO E. Insuficiencia renal crónica. En NAC (Normas de actuación clínica en nefrología): Diagnóstico sindrómico y exploraciones diagnósticas. De Harcourt Brace de España, S.A. 1998;75-98.

TORRAS J., CAO C., RIVAS MC y cols. Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing hemodialysis with polyacrylonitrile. Clin Nephrol. 1992;37(5):268.

TOUCHETTE MA., PATEL RV, ANANDAN JV y cols . Vancomycin removal in high-flux polysulfone hemodiálisis membranes in critically ill patients with end stage renal disease. American Journal Kidney Disease. 1995; 26: 469-474.

TOUW DANIEL J., VINKS ALEXANDER A.T.M.M., MOUTON JOHAN W. y cols. Pharmacokinetic optimisation of antibacterial treatment in patients with cystic fibrosis. Clinical Pharmacokinetics 1998; 35(6).437-459.

VANCE-BRYAN K., GUAY DR., GILLILAND SS. y cols. Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(3):436-440.

VANCOMICIN información técnica AsXYM. *Abbott* 1998.

VAUGHAN LM., POON CY. Stability of ceftacide and vancomycin alone and in combination in heparinized and nonheparinized peritoneal dialysis solution. *Annals Pharmacotherapy*. 1994; 28:572-575.

WAI AO. ,LO AM, ABDO A y cols. Vancomycin –induced acute interstitial nephritis. *Annals Pharmacotherapy* 1998; 32(11):1160-1164.

WHITBY M., EDWARDS R., ASTON E. y cols. Pharmacokinetics of single dose intravenous vancomycin in CAPD peritonitis. *J. antimicrob. Chemother.* 1987;19(3):351-7.

www.ears.rivm.nl.

Www.senefro.org

www.medwave.cl/cursos/dialisisperitoneal/4/1act

YASUHARA M., IGA T., ZENDA H. y cols. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 1998; 20(2):139-148.

YORIOKA N., TANIGUCHI Y, ITO T y cols. *Hiroshima Journal Medicine Sci.* 1998;47(3):105-107.

ZHANEL GEORGE G. y CRAIG WILLIAM A. Pharmacokinetic contributions to postantibiotic effects. *Clinical Pharmacokinetics* 1994; 27:59.377-392.

FE DE ERRATAS

1. En la página 77:
DONDE DICE:los tiempos de muestreo son definitivamente: 6, 8, 10, 24, 48 y 168h. **DEBE DECIR:**.....los tiempos de muestreo son definitivamente: 6, 6,1, 8, 10, 24, 48 y 168h.
2. En la página 143:
DONDE DICE:.....Para calcular el valor inicial.....A partir de la ecuación 6. **DEBE DECIR:**Para calcular el valor inicial.....A partir de la ecuación 8.
3. En la página 145:
En la tabla 86: **DONDE DICE:** X: 1100,7 mg ,DS 117,5 mg **DEBE DECIR:** X:1344,6 mg, DS 261,2mg.
DONDE DICE: Como podemos observar, la cantidad media absorbida es de 1100,7 mg y presenta un coeficiente de variación del 90%. **DEBE DECIR:** Como podemos observar, la cantidad media absorbida es de 1344,6 mg y presenta un coeficiente de variación del 20%.
4. En la página 188:
DONDE DICE: La relación K_d / K_{el} presenta un valor de 0.2 que indica la prevalencia de la eliminación sobre la distribución, no hay que olvidar que este tipo de pacientes todavía tiene una función renal residual, así mismo, en los pacientes con fallo renal no oligúrico, se preserva la eliminación de vancomicina a través de la potenciación de la eliminación no renal (Jiménez NV 97).**DEBE DECIR:** La relación K_d / K_{el} presenta un valor de 2 que indica la prevalencia de la distribución sobre la eliminación, tal y como cabe esperar en pacientes con una función renal muy deteriorada.
5. En la página 199:
DONDE DICE:. 4.La cantidad de vancomicina absorbida (dosis administrada) desde el compartimento peritoneal ha sido: $1100,7 \pm 117,5$ mg en la cohorte 1 y $1395,3 \pm 266,1$ mg en la cohorte 2, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes.
DEBE DECIR: La cantidad de vancomicina absorbida (dosis administrada) desde el compartimento peritoneal ha sido: $1344,6 \pm 261,2$ mg en la cohorte 1 y $1395,3 \pm 266,1$ mg en la cohorte 2, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes.
6. En la página 200:
DONDE DICE: Los parámetros farmacocinéticos que definen el modelo... .. La relación K_d / K_{el} indica la prevalencia de la eliminación sobre la distribución. **DEBE DECIR:** los parámetros farmacocinéticos que definen el modelo.....La relación K_d / K_{el} indica la prevalencia de la distribución sobre la eliminación.
7. En la página 201.
DONDE DICE:.11. El aclaramiento de creatinina y la función renal residual de los pacientes no presentan correlación con el aclaramiento de vancomicina en el modelo monocompartimental. **DEBE DECIR:** El aclaramiento de creatinina y la función renal residual de los pacientes no presentan correlación con el aclaramiento de vancomicina en el modelo monocompartimental ni en el bicompartimental.
8. En la página 81, la ecuación 5 no es correcta, ecuación correcta: $CL = K_{el} * V_d$.