



Comportamiento de la vancomicina con las nuevas técnicas de diálisis

J. J. Bravo¹, A. Díaz¹, E. Donado², J. Tarragó², F. Tato², R. Romero¹, D. Sánchez-Guisande¹, J. Mardaras¹

¹Servicio de Nefrología. ²Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario de Santiago.

RESUMEN

Con el uso de técnicas de diálisis de alta convección surge la necesidad de plantearse la idoneidad de los protocolos habituales de administración de algunos fármacos, como la vancomicina.

Objetivos: Confirmar si la pauta habitual de vancomicina es eficaz en pacientes a tratamiento con biofiltración libre de acetato (AFB) y hemodiafiltración en línea (On-line). Proponer una pauta alternativa de administración.

Materiales y métodos: Trece pacientes a tratamiento con AFB u On-line. Diez utilizaban filtros de polisulfona y 3 de AN69. Primera parte: a 6 pacientes se les administró 1 g iv de vancomicina en la última hora de diálisis. Segunda parte: a 7 pacientes se les administró una dosis de ataque de 30 mg/kg iv durante las dos últimas horas de diálisis, con un refuerzo de 500 mg post-diálisis. Se hizo un seguimiento de los niveles sanguíneos del antibiótico durante la semana siguiente a la administración.

Resultados: En la primera fase se observó un descenso del 41% de los niveles séricos de vancomicina durante la diálisis, condicionando niveles subterapéuticos en el 83% de los pacientes hasta el final del estudio. Durante la segunda fase se consiguió mantener niveles terapéuticos y no tóxicos durante todo el estudio. Se confirmó la existencia de un rebote post-diálisis del 21%. Con la técnica de On-line se conseguía un mayor aclaramiento de vancomicina que con AFB (176 vs 135 ml/min). Encontramos una fuerte correlación entre el descenso del antibiótico y el volumen ultrafiltrado con la técnica de On-line.

Conclusiones: La pauta habitual de vancomicina puede resultar insuficiente en pacientes a tratamiento con On-line y AFB. Podría ser adecuada una pauta basada en una dosis de ataque de 30 mg/kg y un refuerzo de 500 mg al final de cada diálisis. Posiblemente el aclaramiento de este antibiótico con la técnica de On-line se produzca por transporte convectivo.

Palabras clave: **Vancomicina. Hemodiafiltración. On-line. AFB.**

BEHAVIOUR OF VANCOMYCIN WITH THE NEW TECHNIQUES IN HAEMODIALYSIS

SUMMARY

When using high convection dialysis techniques it arouses the necessity of considering the suitability of the regular protocols when administering drugs, such as vancomycin.

Correspondencia: Dr. J. J. Bravo López
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Choupana s/n
15001 Santiago de Compostela
E-mail: jjbravolopez@yahoo.es

Objectives: To confirm if the usual guideline of vancomycin is efficient in patients undergoing treatments with acetate free biofiltration (AFB) and haemodiafiltration on-line (on-line). To propose an alternative guideline of administration.

Material and methods: 13 patients treated with AFB or On-line. 10 of them used filters of polysulfone and 3 of them of AN69. First part: 6 patients were administered 1 g iv during the last hour of dialysis. Second part: 7 patients were given a loading dose of 30 mg/kg iv with a reinforcement of 500 mg post-dialysis. The blood levels of the antibiotic were monitorized during the week following the administration.

Outcomes: During the first phase it was noticed a decrease of 41% in the serum level of vancomycin during dialysis, conditioning subtherapeutic levels in the 83% of the patients until the end of the study. As for the second phase, therapeutic non-toxic levels were maintained during the whole study. The existence of a post-dialysis rebound of the 21% was confirmed. A bigger clearance of vancomycin was obtained with the On-line technique rather than with AFB (176 vs 135 ml/min). We find a strong correlation between the decrease of the antibiotic and the volume ultrafiltered with the On-line technique.

Conclusions: The usual guideline of vancomycin may not be enough with the new convective dialysis techniques. A guideline based on a loading dose of 30 mg/kg and a reinforcement of 500 mg at the end of each dialysis could be adequate. The antibiotic clearance with the On-line technique is probably made by convective transport.

Key words: **Vancomycin. Haemodiafiltration. On-line. AFB.**

INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico frecuentemente utilizado en diálisis por su eficacia frente a infecciones por gram(+)¹. Se trata de un glicopéptido tricíclico de 1.448 Daltons de peso molecular, con un volumen de distribución amplio, similar a la urea y una unión a proteínas plasmáticas que oscila entre 10-50%.

En personas con función renal normal el 80-90% de la dosis administrada se elimina por filtrado glomerular sin metabolizar, con un tiempo medio de eliminación de 5-8 horas. En un paciente con insuficiencia renal avanzada su eliminación se prolonga hasta 150-250 horas^{2,3}.

Debido a sus características moleculares la vancomicina no se elimina con hemodiálisis convencional utilizando filtros de baja eficacia. La dosis habitual con esta técnica es de 1.000 mg posthemodiálisis cada 7 días⁴.

La monitorización del fármaco tiene como finalidad asegurar que se alcancen niveles séricos terapéuticos, entre 10-20 µg/ml, evitando picos por encima de 40-50 µg/ml para prevenir su toxicidad⁵⁻⁷.

En la última década han cobrado gran importancia nuevas técnicas de diálisis encuadradas en un grupo conocido como hemodiafiltración (HDF)^{8,9}, caracterizadas por aumentar la convección. Entre estas técnicas destaca la biofiltración libre de acetato (AFB) y la hemodiafiltración en línea (On-line), en las cuales con el

uso de membranas de alta permeabilidad [polisulfona, poliacrilonitrilo (PAN)] se puede realizar simultáneamente hemodiálisis y hemofiltración^{10,11}. La principal ventaja del incremento del transporte convectivo es una mayor depuración de solutos de mediano y alto peso molecular¹², entre los que se incluiría la vancomicina.

Si bien se ha podido demostrar una mayor eliminación de la vancomicina en pacientes sometidos a Hemodiálisis de alto flujo (HDHF) con membranas de alta permeabilidad¹³⁻¹⁵, no hay estudios que valoren su eliminación con técnicas de HDF.

Surge por tanto la pregunta de si las dosis habituales de vancomicina aplicadas en hemodiálisis convencional son adecuadas para su uso en pacientes dializados con On-line o AFB.

Por tanto el objetivo de este estudio es confirmar si la pauta habitual de administración de vancomicina permite alcanzar niveles terapéuticos en pacientes que son dializados mediante AFB y On-line. Si no es así, se pretende proponer una pauta alternativa de administración.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes:

Se incluyeron 13 pacientes con insuficiencia renal crónica a tratamiento con hemodiafiltración desde

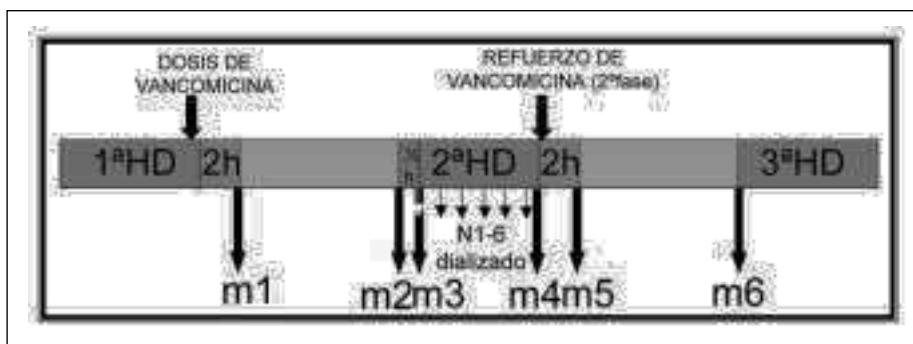


Fig. 1.—Protocolos de administración de la vancomicina y de recogida de muestras.

hacía más de 1 año: 6 en On-line y 7 en AFB. La duración de las sesiones era de 3 h: 30 min-4 h con un Qb de 400 ml/min y Qd de 750 ml/min.

Las membranas utilizadas fueron polisulfona (1,8 m², KUF 40 ml/h/mnHg, KOA 800) en 10 pacientes y AN-69 (1,53 m², KUF 46 ml/h/mnHg, KOA 750) en 3 pacientes.

Ninguno de ellos era alérgico, ni había recibido tratamiento con vancomicina en los últimos 3 meses.

Los pacientes sometidos a este estudio no presentaban signos de infección. Todos ellos fueron informados de los procedimientos, objetivos y riesgos del tratamiento, firmando un consentimiento informado.

Protocolo del estudio

El estudio se dividió en dos fases:

En ambas fases el antibiótico se administró durante las últimas horas de la primera hemodiálisis de la semana. La infusión se realizó a través de la rama venosa.

En la primera fase se incluyeron 6 pacientes (3 On-line y 3 AFB). Se les administró 1.000 mg de vancomicina durante la última hora de la primera hemodiálisis de la semana.

En la segunda fase se estudiaron 7 pacientes (3 On-line y 4 AFB). Se les administró una dosis de ataque del antibiótico de 2.000 mg (aproximadamente 30 mg/kg) durante las dos últimas horas de diálisis y un refuerzo post-hemodiálisis de 500 mg en la siguiente sesión (30% de la dosis de ataque).

El esquema del estudio está representado en la figura 1:

La primera determinación de niveles del antibiótico (m1) se realizó a las 2 horas de su administración, obteniéndose la sangre a partir de una vena periférica. Las tres siguientes determinaciones se realizaron durante la segunda sesión de la semana:

- 2.^a determinación (m2) previo al inicio de la sesión,
- 3.^a determinación (m3) a la media hora de hemodiálisis, y
- 4.^a determinación (m4) tras finalizar la diálisis.

La quinta determinación (m5) se obtuvo 2 horas después de finalizada la segunda sesión. Y la última determinación (m6) fue previa a la tercera sesión de la semana.

Se obtuvieron además 6 muestras de 5 cc del líquido de diálisis a intervalos de 30 min, durante la segunda sesión.

Determinación de niveles

La determinación se realizó mediante un inmunoensayo de fluorescencia polarizada (FPIA), con un analizador TDx (Abbott Científica, SA, Madrid).

Análisis de los datos

Se emplearon ecuaciones estándar para la estimación del aclaramiento de la diálisis:

$$CL:R/AVC$$

Siendo R la vancomicina recuperada en el líquido de hemodiálisis; y AVC el área bajo la curva.

Ante la imposibilidad técnica de recopilar grandes volúmenes, la cantidad de vancomicina en el líquido de diálisis se calculó mediante la media de los niveles obtenidos en las 6 muestras del líquido multiplicados por el volumen utilizado en cada diálisis.

Las pruebas estadísticas utilizadas para el análisis de los datos fueron: Mann-Whitney, U-Willcoxon, t-Student y el test de correlación de Spearman.

Tabla I. Resultados de la primera fase

| PCTE | Peso (kg) | Dosis (mg/kg) | Tipo HD | Tiempo (min) | UF (L) | KT/V | % Descenso | % Rebote | % Valor PREHD | CL VANCO (ml/min) |
|------|-----------|---------------|---------|--------------|----------|------|------------|-----------|---------------|-------------------|
| 1 | 51 | 19,6 | O-L | 210 | 16,6 | 1,43 | 52 | 20 | 60 | 199,7 |
| 2 | 57,9 | 17,3 | AFB | 240 | 8,2 | 1,38 | 55,8 | 38,9 | 74 | 210,2 |
| 3 | 74,5 | 13,42 | O-L | 240 | 18,4 | 1,35 | 38,9 | 11,7 | 70 | 124,5 |
| 4 | 57 | 17,5 | AFB | 210 | 9,5 | 1,37 | 24 | 16 | 76 | 86 |
| 5 | 80 | 12,5 | AFB | 240 | 7,6 | 1,46 | 31,8 | 8,4 | 75 | 97,6 |
| 6 | 67 | 14,9 | O-L | 210 | 18,7 | 1,47 | 46,8 | 21 | 78 | 153,3 |
| | 64,10 | 15,8 ± 3 | | 225 ± 16 | 12,2 ± 5 | 1,41 | 41,5 ± 12 | 20,6 ± 12 | 72 ± 6 | 145 ± 50 |

CL VANCO: aclaramiento de vancomicina; R/AUC.

RESULTADOS

Los resultados de la primera fase del estudio se representan en la tabla I.

El peso medio de los 6 pacientes estudiados era de 64,10 kg y se les administró una dosis media de 15,8 ± 3 mg/kg. Se realizó una ultrafiltración (UF) mayor con la técnica de On-line (en torno a 16-19 l/sesión), frente a AFB (en torno a 7-9 l/sesión). Sin embargo, el Kt/V era similar (media de 1,41) con ambas técnicas.

Durante la sesión intermedia de la semana se observó un descenso del 41,5 ± 12% de los niveles séricos de vancomicina. Tras 2 horas de finalizar la diálisis se había producido un rebote en los niveles séricos que representaba un incremento del 20,6 ± 12%. Esto último condicionaba que los niveles del antibiótico a las 2 horas post-diálisis representaran un 72 ± 6% de los del inicio de la diálisis.

El aclaramiento de vancomicina calculado era de 145 ± 50 ml/min.

Si vemos la evolución de los niveles a lo largo de la semana (fig. 2) observamos que si bien antes del ini-

cio de la 2.ª sesión los niveles eran terapéuticos (> 5 mg/ml), el descenso de estos durante la diálisis, condicionaba unos niveles subterapéuticos (< 5 mg/ml) en el 83% de los pacientes. Tras el rebote a las 2 horas de la hemodiálisis los niveles continúan siendo subterapéuticos y se mantienen así hasta el final del estudio en el 83% de los pacientes.

En la tabla II se resumen los resultados de la segunda fase:

La dosis de ataque administrada era de 30,7 ± 3 mg/Kg. El descenso de los niveles y el aclaramiento calculado durante la 2.ª hemodiálisis era de 45,7 ± 7% y 162,1 ± 38 ml/min, ligeramente superiores a los de la fase 1.

En esta fase a los pacientes se les administró un refuerzo de 500 mg de vancomicina al finalizar la 2.ª sesión, observándose tras 2 horas de su administración un incremento en los niveles de 13,2 ± 4 mg/ml. Si comparamos los niveles al inicio de la 2.ª y 3.ª diálisis el incremento es solamente de 2,9 ± 3 mg/ml.

En la figura 3 podemos ver como partiendo de unos niveles terapéuticos al inicio de la 2.ª hemodiá-

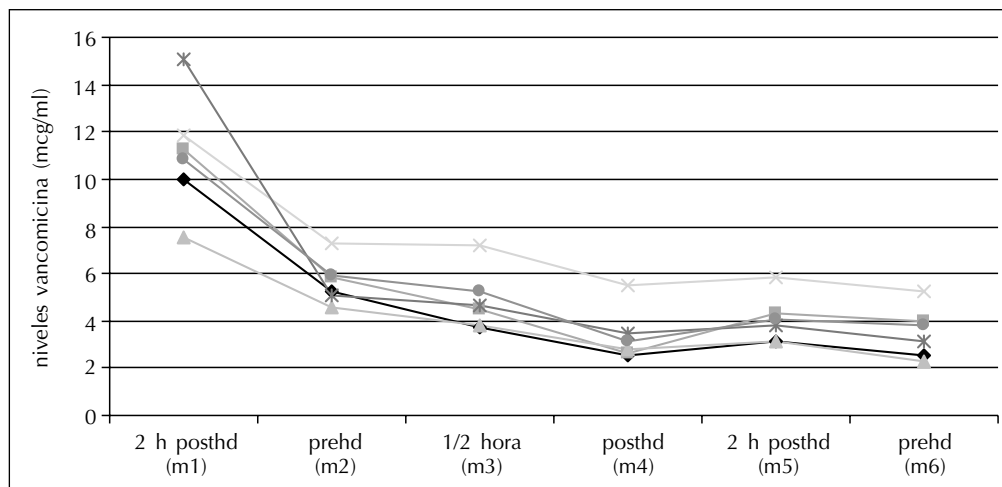


Fig. 2.—Evolución de los niveles durante la primera fase.

Tabla II. Resultados de la segunda fase

| PCTE | Peso (kg) | Dosis (mg/kg) | Tipo HD | Tiempo (min) | UF (L) | KT/V | % Descenso | Aclaramiento (ml/min) | Incremento Tras refuerzo | Incremento entre niveles prehd |
|------|-----------|---------------|---------|--------------|----------|------|------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| 1 | 74,5 | 26,8 | O-L | 240 | 22,4 | 1,46 | 57,3 | 210,5 | 15,5 | 7,9 |
| 2 | 57 | 35,1 | AFB | 240 | 9,8 | 1,37 | 40 | 150,1 | 5,3 | 0,2 |
| 3 | 51 | 28,4 | O-L | 210 | 17,6 | 1,43 | 46,3 | 170 | 15,7 | 2,8 |
| 4 | 67,5 | 29,6 | O-L | 240 | 22,4 | 1,47 | 52,7 | 149 | 14,1 | 3,5 |
| 5 | 57,9 | 34,7 | AFB | 210 | 9,1 | 1,38 | 42,1 | 150 | 16,8 | 3,2 |
| 6 | 71,5 | 28 | AFB | 240 | 9,4 | 1,35 | 43,5 | 155 | 13,1 | -1,2 |
| 7 | 80 | 31,2 | AFB | 240 | 8,2 | 1,46 | 37,5 | 100 | 11,5 | 2 |
| | 65 ± 9 | 30,7 ± 3 | | 230 ± 16 | 14,1 ± 6 | 1,42 | 45,7 ± 7 | 162,1 ± 36 | 13,2 ± 4 | 2,9 ± 3 |

lisis tras el descenso observado durante esta sesión, el 60% de los pacientes presentaban niveles subterapéuticos (< 5 mcg/ml). Con el refuerzo de 500 mg de vancomicina post-hemodiálisis se produce un incremento de los niveles hasta rangos terapéuticos (entre 10-15 µg/ml) durante todo el resto del estudio. Durante todo el seguimiento no se observaron niveles tóxicos (> de 40 µg/ml).

Comparando ambas fases (tabla III) sólo se apreciaban diferencias en las dosis administradas (doble en la 2.ª fase respecto a la primera; 30,7 ± 3 mg/kg vs 15,8 ± 3 mg/kg) y en los niveles que eran significativamente mayores en la 2.ª fase y se mantenían de forma terapéutica y no tóxico.

Si comparamos ambas técnicas (tabla IV) vemos diferencias significativas en el volumen ultrafiltrado (On-line 18,4 ± 4 L/sesión y AFB 8,8 ± 1 L/sesión con P < 0,05) así como en el descenso (49,9 ± 6% vs 39,1 ± 9%) y aclaramiento de vancomicina (176,6 ± 33 ml/m vs 135 ± 43 ml/m, P < 0,05) que son significativamente mayores con la técnica de On-line. Los niveles de vancomicina aunque son menores en los pacientes a

tratamiento con On-line no alcanza significación estadística; tampoco el Kt/V (1,43 vs 1,39) es significativamente distinto con ambas técnicas.

Se encontraba una fuerte correlación entre el descenso del antibiótico durante la diálisis y el volumen ultrafiltrado durante la sesión. Esta correlación era mayor en los pacientes dializados con On-line y se acomodaba a una recta de regresión lineal ascendente (fig. 4).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio indica que la pauta habitual de vancomicina puede resultar insuficiente en pacientes dializados mediante técnicas de On-line o AFB.

Tras la administración de 1.000 mg de vancomicina, el 83% de los pacientes presentaban niveles subterapéuticos (< 25 µg/ml) 48 horas después de su administración, tras haber realizado una diálisis.

En función de estos resultados, y teniendo en cuenta las recomendaciones de otros autores, que demos-

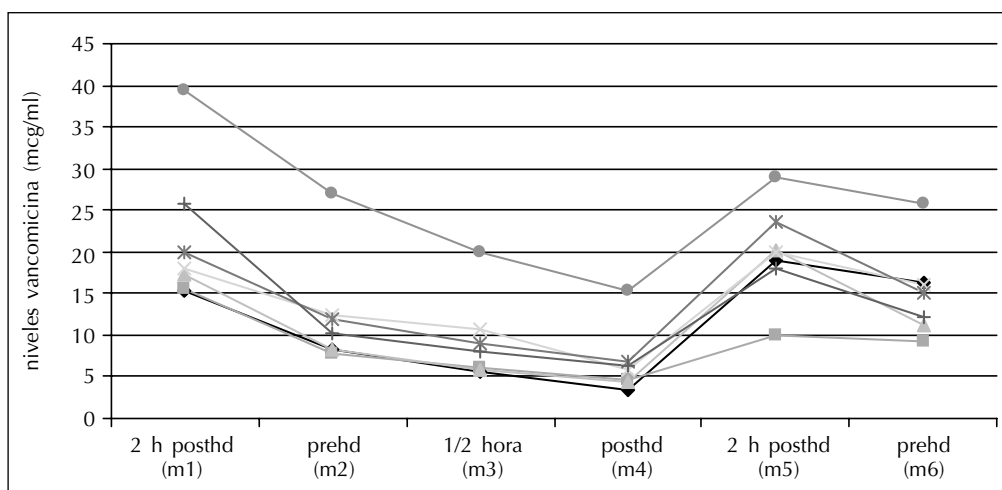


Fig. 3.—Evolución de los niveles durante la segunda fase.

Tabla III. Comparación entre fases

| | Fase 1 | Fase 2 |
|---|-----------|------------|
| Edad (años) | 64,2 ± 11 | 66,1 ± 9,8 |
| Peso (kg) | 64,5 ± 11 | 65,6 ± 10 |
| Dosis (mg/kg) | 15,8 ± 3* | 30,7 ± 3* |
| FRR (ml/min) | 2,4 ± 5 | 2,1 ± 4 |
| Tiempo hd (min) | 225 ± 16 | 231 ± 16 |
| UF(L) | 12,1 ± 5 | 14,1 ± 6 |
| KT/V | 1,41 | 1,42 |
| Descenso (%) | 41,5 ± 12 | 45,6 ± 7 |
| Aclaramiento (ml/min) | 145 ± 50 | 162 ± 36 |
| Pico 2h postinfusión (m1) (mcg/ml) | 11,1 ± 2* | 21,6 ± 8* |
| Nivel post 2. ^a hd (m4) (mcg/ml) | 3,3 ± 1* | 6,7 ± 4* |
| Nivel post 2h hd (m5) (mcg/ml) | 3,5 ± 1* | 19,9 ± 5*& |
| Nivel pre 3. ^a hd (m6) (mcg/ml) | 4 ± 1* | 16,1 ± 5* |

* p < 0,05 (Mann-Whitney, U-Willcoxon, t-Student).
& Pico postinfusión de 500 mg de vancomicina en la última hora de hemodiálisis.

traron una mayor eliminación de la vancomicina con la utilización de HDHF con membranas de alta permeabilidad¹³⁻¹⁷, diseñamos una pauta alternativa de administración basada en una dosis de ataque de 2.000 mg (aproximadamente 30 mg/kg) administrada en las dos últimas horas de diálisis y un refuerzo post-diálisis de 500 mg en cada sesión.

Los niveles se mantuvieron en rango terapéutico todo el estudio (entre 10-25 µg/ml), en los 7 pacientes a los que administramos la nueva dosis del antibiótico.

Saunders midió 165 niveles pico tras la administración de 500-1.500 mg IV, en pacientes no dializados, observando incrementos de 16,6 µg/ml a las 2 horas de administración¹⁸. Nosotros encontramos incrementos similares de 13,2 µg/ml tras el refuerzo post-diálisis de 500 mg de vancomicina, a pesar de que a la administración del antibiótico se le suma el rebote post-diálisis.

En ninguno momento encontramos picos mayores de 40 µg/ml que pudiéramos considerar como tóxicos.

Parece por tanto, que podría ser adecuada una pauta basada en una dosis de ataque de 30 mg/kg administrada en las dos últimas horas de la sesión y reforzada con 500 mg al final de cada diálisis en los pacientes dializados con técnicas de hemodiafiltración.

El corto período de seguimiento de este estudio (1 semana) obliga a recomendar la monitorización de los niveles de vancomicina en tratamientos prolongados.

A la hora de hacer determinaciones de las concentraciones plasmáticas del fármaco, las muestras post-diálisis infravaloran los niveles reales debido al rebote post-diálisis.

Este fenómeno, descrito con numerosas drogas (cimetidina, gentamicina y tobramicina)^{19,20} y solutos endógenos (urea, creatinina...)²¹, ocurre cuando la

Tabla IV. Comparación de resultados entre ambas técnicas

| | On-line | AFB |
|---|-----------|-----------|
| Edad (años) | 61,3 ± 12 | 69,3 ± 5 |
| Peso (Kg) | 64,2 ± 11 | 65,8 ± 11 |
| FRR (ml/min) | 2,3 ± 1 | 2,4 ± 1 |
| Dosis vancomicina (mg/kg) | 22,3 ± 7 | 25,2 ± 9 |
| Tiempo hd (min) | 225 | 232 |
| KT/V | 1,43 | 1,39 |
| UF (L) | 18,4 ± * | 8,8 ± 1* |
| Descenso (%) | 49,9 ± * | 39,1 ± 9* |
| Aclaramiento (ml/min) | 176 ± 33* | 135 ± 43* |
| Rebote (%) | 17,5 ± 5 | 17,7 ± 8 |
| Nivel post 2. ^a hd (m4) (mcg/ml) | 3,2 ± 1 | 6,4 ± 4 |
| Nivel post 2h hd (m5) (mcg/ml) | 11,6 ± 9 | 13,4 ± 9 |
| Nivel pre 3. ^a hd (m6) (mcg/ml) | 8,6 ± 6 | 10,9 ± 8 |

eliminación de la sustancia del lecho vascular excede la capacidad de redistribución desde los tejidos periféricos^{22,23}.

Nosotros observamos un rebote transcurridas 2 horas tras la finalización de la sesión de aproximadamente un 21%. En este momento los niveles se habían recuperado hasta llegar a representar un 72% de los niveles prediálisis.

Estudios previos realizados por otros autores han demostrado este fenómeno en la vancomicina¹⁵. El grupo de Desoi documentó un rebote del 19% con membranas de polisulfona, PAN y triacetato de celulosa²⁴. Pollard y cols., observaron un rebote de 36% en 11 pacientes dializados con HDHF con polisulfona¹⁶.

Conviene, por tanto, recomendar la monitorización de la vancomicina mediante determinaciones prediálisis, que si bien no representan los niveles valle verdaderos (ya que después los niveles descienden por la diálisis), si son representativos de los niveles más bajos durante el 90% del intervalo interdosis¹³.

Comparando ambas técnicas de diálisis (On-line y AFB) observamos una fuerte correlación entre el descenso del antibiótico y el volumen ultrafiltrado. Esta correlación, a expensas fundamentalmente de On-line, parece indicar que posiblemente el aclaramiento de la vancomicina con esta técnica se produce fundamentalmente por transporte convectivo.

Estudios previos de laboratorio han sugerido que la convección es el principal transporte responsable de la eliminación de la vitamina B₁₂ (con un peso molecular similar a la vancomicina, 1.350 Daltons) con membranas sintéticas de alto flujo^{25,26}.

En nuestro estudio no había correlación con el KT/V, que al medir la eliminación de un soluto de bajo peso molecular (Urea), indica fundamentalmente el transporte difusivo. Cabe destacar un trabajo de Scott y cols. que demuestra una correlación entre el descenso de la vancomicina y el KT/V en pacientes

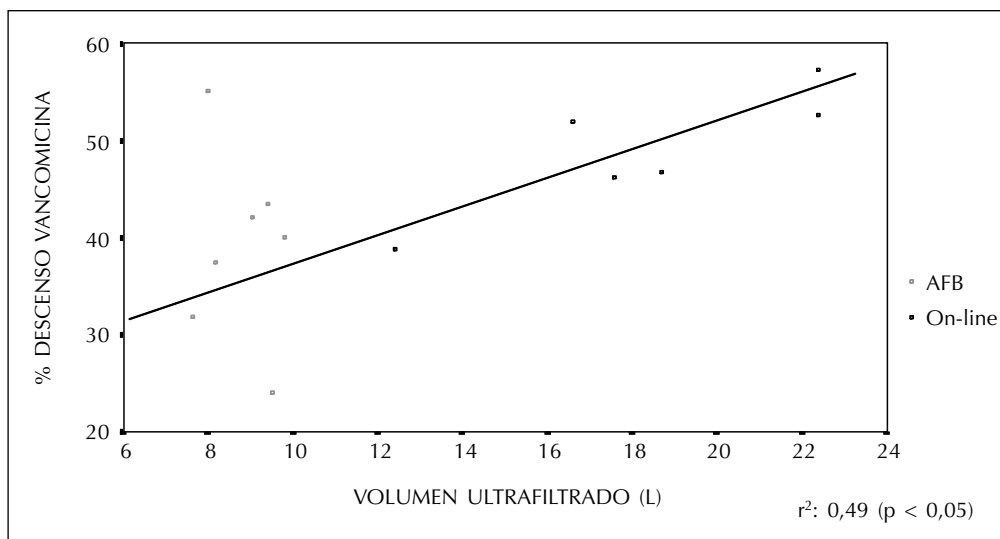


Fig. 4.—Correlación entre el descenso de la vancomicina y el volumen ultrafiltrado.

dializados con triacetato de celulosa. Esto les lleva a formular la hipótesis de que la eliminación de este antibiótico con esta membrana se produce fundamentalmente por difusión²⁷. Estudios previos ya habían demostrado que la membrana de triacetato de celulosa es la única de alta permeabilidad que elimina solutos de alto peso molecular, como β_2 microglobulina, fundamentalmente mediante difusión²⁸.

En nuestro estudio no se valoró la posible contribución de la adsorción de la membrana, especialmente AN-69, en la eliminación del fármaco. Otros trabajos han constatado la importancia de este mecanismo en la eliminación de ciertas moléculas como β_2 -microglobulina, principalmente por algunas membranas sintéticas (hidrofóbicas) y particularmente sulfonadas (PAN y PAMMA)²⁹.

No se encontraron diferencias en la eliminación de la vancomicina, entre las dos membranas utilizadas (polisulfona y AN-69). Otros autores como Desoi y cols. tampoco encontraron diferencias en la cinética de la vancomicina comparando polisulfona, PAN y triacetato de celulosa, indicando que la composición de la membrana no es un factor determinante del aclaramiento de este antibiótico durante la HDHF²⁴.

Un aspecto criticable en este estudio es la utilización del método FPIA, ya que está descrita una reacción cruzada con productos de la degradación del antibiótico, de forma que se sobreestiman los niveles reales³⁰. Este hecho, sin embargo, apoyaría la observación de que los niveles alcanzados con la pauta clásica de administración son insuficientes en pacientes dializados con técnicas de HDF (primera fase del estudio).

No se hicieron audiometrías a los pacientes sometidos a la dosis mayor de vancomicina durante la se-

gunda fase, si bien hemos podido demostrar niveles inferiores a los considerados como tóxicos. Además la ototoxicidad aislada parece ser extremadamente rara, de forma que la monitorización sistemática de los niveles pico del fármaco ha llegado a ser cuestionada^{18,31}.

La administración del antibiótico en nuestro estudio se realizó al final de la sesión, durante la última hora en la primera fase y durante las dos últimas horas durante la segunda fase. Foote y cols. observaron una eliminación significativa del antibiótico administrado durante las últimas horas de la diálisis utilizando una membrana de polisulfona, por lo que recomiendan una dosis de 25 mg/kg con este esquema de administración¹⁷.

En este sentido tanto las conclusiones obtenidas de la primera parte de nuestro estudio como la pauta propuesta a partir de la segunda fase no son aplicables y necesitan de otros estudios si se acostumbra a administrar la Vancomicina una vez finalizada la sesión.

Concluimos nuestro estudio indicando que la pauta habitual de administración de vancomicina en hemodiálisis convencional (15 mg/kg durante la última hora de diálisis cada 7 días) puede resultar insuficiente para mantener niveles terapéuticos en pacientes que se dializan mediante técnicas de HDF.

Una pauta alternativa podría basarse en una dosis de ataque de 30 mg/kg administrada en las dos últimas horas de la sesión y reforzada con 500 mg al final de cada diálisis.

Sin embargo serán necesarios otros estudios que valoren la eficacia y seguridad de esta nueva pauta durante tratamientos prolongados. Mientras tanto es necesario continuar monitorizando los niveles del antibiótico mediante determinaciones prediálisis.

Por último indicar que nuestro estudio sugiere que probablemente el aclaramiento de este antibiótico utilizando hemodiafiltración On-line se produce fundamentalmente por transporte convectivo, aunque serán necesarios también nuevos estudios para confirmar esta hipótesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Funtenaille C: Bacteraemia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 64: 95-100, 1993.
2. Moellering RC, Krogstad DJ, Greenblatt DJ: Pharmacokinetics of vancomycin in normal subjects and in patients with reduced renal function. *Antimicrob. Rev Infect Dis* 3 (Supl.): S230-S235, 1981.
3. Matzke GR, McGory RW, Haltenson LE, Keane WF: Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob. Agents Chemother* 25: 433-437, 1984.
4. Brownd L, Muro LS: Vancomycin dosing chart for use in patients with renal impairment. *Am J Kidney Dis* 11 (1): 15-19, 1988.
5. Moellering RL: Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because is it there? *Clin Infect Dis* 18: 544-546, 1994.
6. Edwards DJ, Pancorbos: Routine monitoring of serum Vancomycin concentrations: Waiting for proof of its value. *Clin Pharm* 6: 652-654, 1987.
7. Keller F, Horstenmeyer L, Looby M, Borner K, Pummer W, Erdman K, Giehl M: Vancomycin dosing in haemodialysis patients and Bayesian estimate of individual pharmacokinetic parameters. *Int J Artif Organs* 17: 19-26, 1994.
8. Leber HW, Wizeman V, Goubeaud G: Simultaneous hemofiltration/haemodialysis: an effective alternative to hemofiltration and conventional haemodialysis in the treatment of uremic patients. *Clin Nephrol* 9: 115, 1978.
9. Ledebro I: Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration. *Artif Organs* 22: 20-25, 1998.
10. Galli G, Panzetta G: Acetate free biofiltration (AFB): from theory to clinical results. *Clin Nephrol* 50: 28-37, 1998.
11. Pedrini LA: On-line Hemodiafiltration: Technique and efficiency. *J Nephrol* 16 (Supl. 7): S57-S63, 2003.
12. De Francisco ALM, Botella J, Escallada R, Hernández J, Martín-Malo A, Pérez García R: Hemodiafiltration with sorbent-regenerated ultrafiltrate as replacement fluid: a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 12: 528-534, 1997.
13. Barth RH, De Vincenzo N: Use of vancomycin in high-flux haemodialysis: experience with 130 courses of therapy. *Kidney Int* 50: 929-936, 1996.
14. Keller F: Vancomycin administration to haemodialysis patients. *Clin Nephrol* 30: 173, 1988.
15. Bohler J, Reetze-Bonorden P, Keller E, Kramer A, Schollmeyer PJ: Rebound of plasma vancomycin levels after haemodialysis with highly permeable membranes. *Eur J Clin Pharmacol* 42: 625-640, 1992.
16. Pollard TA, Lampasona V, Akkerman S, Tom K, Hooks MA, Mullins RE, Maroni BJ: Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux haemodialysis. *Kidney Int* 45: 232-237, 1994.
17. Foote EF, Dreitlein WB, Seward CA, Kapoian T, Walker SA, Sherman RA: Pharmacokinetics of vancomycin when administered during high flux haemodialysis. *Clin Nephrol* 50(1): 51-55, 1998.
18. Saunders NJ: Why monitor peak vancomycin concentrations? *Lancet* 344: 1748-1750, 1994.
19. Ziemniak JA, Cersosimo RJ, Russo J, Moran DM: Rebound following haemodialysis of cimetidine and its metabolites. *Am J Kidney Dis* 3: 430-435, 1984.
20. Catolico MM, Campbell S, Jones WN, Logan JL: Time course of gentamicin serum concentration rebound following haemodialysis. *Drug Intell Clin Pharm* 21: 46-49, 1987.
21. Haas T, Dongradi G, Villeboeuf F, De Viel E, Fournier JF, Durvy D: Plasma kinetics of small molecules during and after haemofiltration: Decrease in haemofiltration efficacy related to increase in ultrafiltration rate. *Clin Nephrol* 19: 193-200, 1983.
22. Keller F, Offerman G, Schoke J: Kinetics of the redistribution phenomenon after extracorporeal elimination. *Int J Artif Organs* 7: 181-188, 1984.
23. Gibson TP: Problems in designing haemodialysis drug studies. *Pharmacotherapy* 5: 23-29, 1985.
24. Desoi CA, Sahn DF, Umans JG: Vancomycin elimination during high-flux haemodialysis: kinetic model and comparison of four membranes. *Am J Kidney Dis* 20: 354-360, 1992.
25. Frigon RP, Leyboldt Jk, Alford MF, Uyeji S, Henderson LW: hemofilter solute sieving is not governed by dynamically polarized protein. *Trans Am. Artif. Intern. Organs* 30: 486-490, 1984.
26. Langsdorf LJ, Zydny AL: diffusive and convective solute transport through haemodialysis membranes: a hydrodynamic analysis. *J Biomed Materials Res* 28: 573-572, 1994.
27. Scott MK, Mueller BA, Lark WR: vancomycin mass transfer characteristics of high-flux cellulosic dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2647-2653, 1997.
28. Mineshima W, Hoshino T, Era K: Difference in β_2 -microglobulin removal between cellulosic and synthetic polymer membrane dialyzers. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 36: 643-646, 1990.
29. Klinke B, Rochel A, Abdelhamid S, Fiegel P, Walb D: Transmembrane transport and adsorption of β_2 -microglobulin during haemodialysis using polysulfone, polyacrylonitrile, polymethacrylate, and cuprammonium rayon membranes. *Int J Artif Organs* 12: 697-702, 1989.
30. Follin SL, Mueller BA, Scott MK, Carfagna MA, Kraus MA: Falsely elevated serum vancomycin concentrations in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27: 67-74, 1996.
31. Freeman CD, Quintiliani R, Nightingale CH: Vancomycin therapeutic drug monitoring: is it necessary? *Ann Pharmacother* 27: 594-598, 1993.