

Dosificación de vancomicina en pacientes sometidos a diálisis intermitente. Elaboración de un protocolo de dosificación inicial

SÁEZ-TORRES DE VICENTE M, LÓPEZ-SANTAMARÍA DONOSO J, AUMENTE RUBIO MD

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba (España)

Fecha de recepción: 22/11/2019 - Fecha de aceptación: 05/12/2019

RESUMEN

Objetivo: Revisar la dosis inicial de vancomicina en pacientes en hemodiálisis intermitente, para establecer un protocolo de dosificación que permita alcanzar una concentración pre-diálisis óptima (15-20 µg/ml) tras la dosis de carga y primera dosis de mantenimiento.

Método: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico en el que se incluyeron todos los pacientes en hemodiálisis (HD) que recibieron vancomicina durante la última hora de la sesión entre septiembre de 2010 y enero de 2018.

Resultados: Se incluyeron 87 pacientes, considerando el valor óptimo de $C_{min}=15-20$ µg/ml, solo el 12,6% de los pacientes tras la dosis de carga y el 18,4% tras la dosis de mantenimiento alcanzaron el valor de referencia.

Conclusiones: La pauta empírica inicial de vancomicina fue insuficiente en la mayoría de los pacientes para alcanzar concentraciones óptimas desde el inicio del tratamiento, por lo que se propone un nuevo protocolo de dosificación adaptado al peso del paciente.

Palabras clave: **Vancomicina, hemodiálisis, concentración óptima, dosificación, protocolo.**

Vancomycin dosage in patients undergoing intermittent dialysis. Preparation of an initial dosage protocol

SUMMARY

Objective: To review the initial dosage of vancomycin in patients on intermittent hemodialysis, to establish a dosing protocol that allows reaching an optimal pre-dialysis concentration (15-20 µg/ml) after loading dose and first maintenance dose.

Method: Observational, retrospective, uncentric study in which all hemodialysis (HD) patients who received vancomycin, during the last hour of the session, between September 2010 and January 2018, were included.

Results: 87 patients were included, consi-

dering the value optimal $C_{min}=15-20$ µg/ml, only 12.6% of the patients after the loading dose and 18.4% after the maintenance dose reached the reference value.

Conclusions: The initial empirical regimen of vancomycin was insufficient in most patients to reach optimal concentrations from the beginning of treatment, so a new dosing protocol adapted to the patient's weight is proposed.

Key Words: **Vancomycin, hemodialysis, optimal concentration, dosage, protocol.**

INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico glicopeptídico, de acción bactericida, que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana; está indicada en infecciones graves por Gram+ ,incluyendo *Staphylococcus aureus* *meticilin* resistente (MRSA) siendo uno de los principales responsables de la infección relacionada con el catéter en pacientes que requieren hemodiálisis (HD), por lo que la vancomicina se usa ampliamente en este tipo de pacientes¹.

En personas con función renal normal, la unión de la vancomicina a proteínas plasmáticas es de un 10-55%, un 80% del fármaco se elimina de forma inalterada por filtración glomerular y presenta una semivida de eliminación de 6-8 horas. Sin embargo en pacientes con insuficiencia renal

severa, la semivida de eliminación puede alcanzar las 150-250 horas de media, con una unión a proteínas plasmáticas de solo un 18%². Entre los factores que pueden determinar el aclaramiento de un fármaco durante la HD se encuentra el tipo de dializador, el flujo sanguíneo y flujo del líquido de diálisis, la duración de la sesión de HD, la unión a proteínas plasmáticas, el volumen de distribución del fármaco y el peso molecular del mismo. En el caso de la vancomicina, su reducido peso molecular (1.440 KDa) y su menor unión a proteínas plasmáticas en insuficiencia renal, sugiere que se pueda eliminar fácilmente durante la sesión de HD⁴. Este hecho afectaría a la disposición del fármaco en sangre a lo largo del intervalo de dosificación, y aumentaría el riesgo de desarrollar patógenos resistentes debido a la mayor proba-

bilidad de mantener durante largos periodos concentraciones de vancomicina $<10 \mu\text{g/ml}$ ³, si no hay una adaptación de la posología a este tipo de eliminación. Por otro lado, en el último documento de consenso sobre monitorización de vancomicina de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), se ha establecido la importancia de alcanzar un AUC/MIC de ≥ 400 y una concentración mínima en suero de 15 a 20 $\mu\text{g/ml}$ en infecciones severas y/o de difícil acceso^{4,5}. Alcanzar este objetivo podría ser crítico en pacientes en HD donde los intervalos de cada 48 horas y la lenta eliminación del fármaco hacen que la curva de exposición se asemeje a una administración en perfusión continua la mayor parte del intervalo posológico, con una reducida AUC/MIC entre las 24 y 48 horas. El objetivo de este estudio fue revisar la dosificación inicial de vancomicina en pacientes en hemodiálisis intermitente, para establecer un protocolo de dosificación que permita alcanzar una concentración pre-diálisis óptima (15-20 $\mu\text{g/ml}$) desde el inicio del tratamiento (tras la dosis de carga y primera dosis de mantenimiento).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que recibieron una sesión de HD de cuatro horas, tres veces en semana, y que fueron tratados con vancomicina entre septiembre de 2010 y enero de 2018, en un hospital de tercer nivel. Todos los pacientes recibieron al menos dos dosis de vancomicina. Las dosis se administraron diluidas en 100-250 ml de suero fisiológico, durante la última hora de la sesión de HD. Se registró la dosis de carga inicial y primera concentración pre-diálisis (pre-HD1) y, la primera dosis de mantenimiento y la concentración pre-diálisis obtenida, 2° Cmin (pre-HD2). Se consideraron concentraciones plasmáticas óptimas valores entre 15-20 $\mu\text{g/ml}$. Además, se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, peso seco, tipo de dializador y flujo de sangre.

La concentración de vancomicina se analizó por quimio-luminiscencia (CMLA) en un Architect ci16800, y la estimación de los parámetros cinéticos individuales se realizó por métodos bayesianos con un modelo poblacional bicompartimental implementado en el Abbott Base PK System (Pk). Con los parámetros cinéticos estimados al final del tratamiento, que incluye todas las concentraciones pre-diálisis

de cada paciente, se calculó la dosis de carga y dosis de mantenimiento para alcanzar una concentración pre-diálisis $>15 \mu\text{g/ml}$ desde el inicio del tratamiento.

RESULTADOS

Se analizaron 87 pacientes (57% hombres), con una edad media de 68,5 años (34-95) y un peso medio de 67,2 kg (37-117). Todos los pacientes se dializaron tres veces en semana, en sesiones de 4 horas. Los dializadores más utilizados fueron el FX10 (43,6%) y el FX80 (33,3%), y en el 23,1% de los casos se emplearon otros dializadores, como el Supra 17 o L-21. La dosis de carga media administrada fue de $18,1 \pm 4,69 \text{ mg/kg}$ (750 mg a 1.500 mg), con la que se alcanzó una concentración media antes de la siguiente diálisis (pre-HD1) de $10,8 \pm 3,4 \mu\text{g/ml}$, lo que implica que solo el 12,6% de los pacientes tras la dosis de carga alcanzó el margen de referencia (Cmin=15-20 $\mu\text{g/ml}$). Y después de administrar la primera dosis de mantenimiento, media de $11,8 \pm 3,1 \text{ mg/kg}$ (250 mg a 1.000 mg), se alcanzó una concentración media pre-diálisis (pre-HD2) de $12,5 \pm 3,7 \mu\text{g/ml}$, de modo que solo el 18,4% de los pacientes tras la dosis de mantenimiento alcanzaron el valor de referencia.

Con los parámetros cinéticos individuales se estimó para cada paciente la dosis de carga requerida para alcanzar niveles óptimos desde el inicio de tratamiento ($23 \pm 4,1 \text{ mg/kg}$, mediana 1.500 mg) y la dosis de mantenimiento posterior ($11,89 \pm 3,7 \text{ mg/kg}$, mediana 800 mg) (Tabla 1). Se observó una variabilidad de un 18% en la dosis de carga y un 30% en la dosis de mantenimiento, lo que indica la necesidad de monitorizar tras la dosis inicial.

Para facilitar la dosificación inicial de vancomicina, se elaboró una sencilla tabla de dosificación, adaptada al peso (Tabla 2), siendo la pauta recomendada para un paciente de 70 kg, 1.500 mg de dosis de carga, seguido de 850 mg de dosis de mantenimiento, ambas dosis administradas intra-HD (durante la última hora de diálisis).

Con los resultados obtenidos se propuso un protocolo de dosificación (Figura 1) con el que conseguir una Cmin=15-20 $\mu\text{g/ml}$ desde la primera monitorización, ya que como se observa en el protocolo, la dosis no se ajusta hasta la tercera sesión de hemodiálisis, resaltando la importancia de una dosis correcta desde el inicio.

Tabla 1. Comparación entre las dosis y concentraciones observadas vs. las dosis y concentraciones estimadas con los parámetros cinéticos individuales

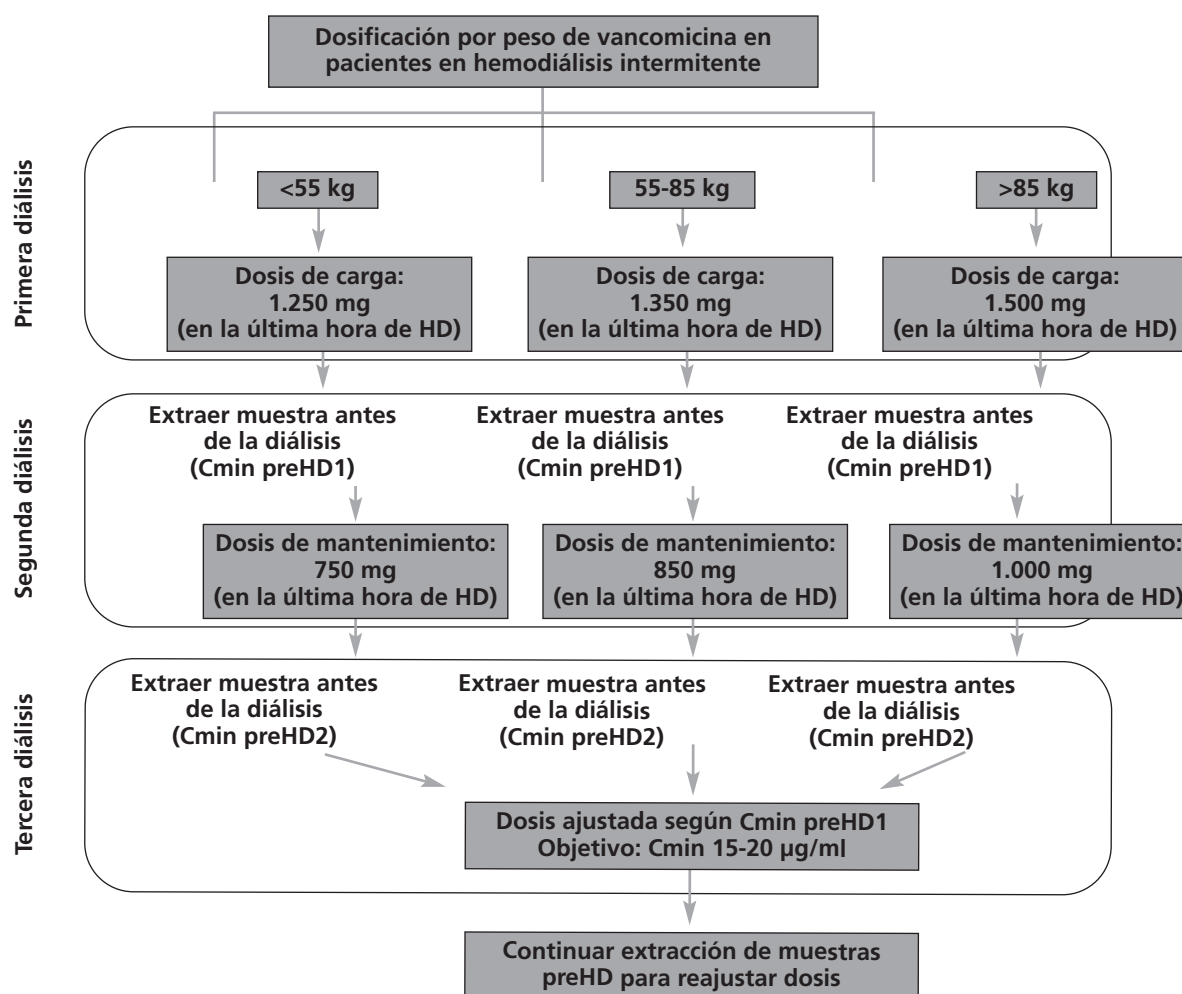
Datos observados	Media	Desviación típica	Datos estimados	Media	Desviación típica
Dosis de carga (mg)	1.164,37	178,48	Dosis de carga (mg)	1.512,64	265,04
Dosis de carga por kg (mg/kg)	18,10	4,69	Dosis de carga por kg (mg/kg)	23,00	4,20
1° Cmin ($\mu\text{g/ml}$) (pre-HD1)	10,86	3,49	1° Cmin ($\mu\text{g/ml}$) (pre-HD1)	15,11	0,34
Dosis mantenimiento (mg)	758,05	86,22	Dosis mantenimiento (mg)	780	223,96
Dosis mantenimiento (mg/kg)	11,82	3,11	Dosis mantenimiento (mg/kg)	11,89	3,74
2° Cmin ($\mu\text{g/ml}$) (pre-HD2)	12,54	3,77	2° Cmin ($\mu\text{g/ml}$) (pre-HD2)	15,91	0,77

Pre-HD1=1°: concentración pre-HD tras la administración de la dosis de carga de vancomicina; Pre-HD2=2°: concentración pre-HD obtenida la 2° dosis de vancomicina.

Tabla 2. Tabla de dosificación inicial de vancomicina en pacientes con hemodiálisis

Peso (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg)
<55	1.250	750
55-85	1.350	850
>85	1.500	1.000

Figura 1. Protocolo de dosificación inicial de vancomicina en pacientes sometidos a hemodiálisis



DISCUSIÓN

La vancomicina es un antibiótico ampliamente utilizado en las unidades de Hemodiálisis debido a la alta tasa de infecciones, mantener concentraciones plasmáticas de vancomicina adecuadas desde el inicio del tratamiento es importante para evitar no solo la ineficacia, sino también el incremento del riesgo de aparición de resistencias, observado cuando la concentración mínima es $<10 \mu\text{g/ml}$ ⁶. El aumento en la utilización de técnicas dialíticas de mayor eficacia favorece el aclaramiento de fármacos administrados durante la HD, haciendo necesaria la revisión de las pautas clásicas empleadas. Atendiendo a esta necesidad, se han publicado diversos estudios con diferentes recomendaciones posológicas, el estudio realizado por Barth y cols., propone una dosis de carga de 20 mg/kg seguido de una dosis de mantenimiento de 500 mg ⁷, y de forma muy similar Ruano *et al.*, recomienda administrar la misma dosis de carga y posteriormente una

dosis de mantenimiento de 7 mg/kg ⁸ (niveles óptimos: $\text{Cmin pre-HD}=10-25 \mu\text{g/ml}$). Sin embargo, en nuestra experiencia la posología sugerida por estos autores resultaría insuficiente para alcanzar las concentraciones óptimas de vancomicina sugeridas en el documento de consenso de la IDSA⁵ ($\text{Cmin}=15-20 \mu\text{g/ml}$), lo que refuerza la necesidad de más estudios que ayuden a consensuar la mejor pauta de administración en este tipo de pacientes. En nuestra opinión, alcanzar este objetivo podría ser crítico en pacientes en HD, donde los intervalos de dosificación de cada 48 horas, y en ocasiones cada 72 horas y la lenta eliminación del fármaco hacen que la curva de exposición se asemeje a una administración en perfusión continua la mayor parte del intervalo posológico. Si se tiene en cuenta que cuando la vancomicina se administra en perfusión continua el objetivo pK/PD es mantener una concentración media (C^{ss}) entre $15-25 \mu\text{g/ml}$ desde el inicio del tratamiento, un objetivo de Cmin pre-HD

entre 15-20 µg/ml en todos los pacientes en hemodiálisis nos parece mas adecuado, aunque la mayoría de las veces no se trate de una infección de difícil acceso (endocarditis, meningitis, etc...).

En nuestro estudio, un 77,4% de los pacientes presentaron concentraciones por debajo de este rango de referencia durante las primeras 48h (tras recibir la dosis de carga), y el 71,6% se mantuvo en concentraciones bajas tras recibir la primera dosis de mantenimiento, durante 96 horas mas. Aunque posteriormente se ajustó la dosis función de estos valores de concentración y la aplicación de un algoritmo bayesiano, finalizando el tratamiento con concentraciones óptimas, los primeros días de tratamiento la concentración fue subóptima, precisamente cuando alcanzar valores óptimos es mas crítico porque la carga bacteriana es mayor. Estos resultados contrastan con los publicados por Castellano y cols., en cuyo estudio sólo el 16% de los pacientes presentaron niveles infraterapéuticos de vancomicina², pero hay que considerar que el rango óptimo en este estudio era mucho mas bajo (C_{min} pre-HD=5-10 µg/ml).

Con los resultados de este estudio se elaboró un protocolo sencillo de dosificación inicial de vancomicina en pacientes con hemodiálisis, pero es importante resaltar que solo es aplicable para decidir la dosis inicial, antes de disponer de datos de concentración, porque la enorme variabilidad farmacocinética observada en la dosis inicial (18%) y en la dosis de mantenimiento (30%), indica la necesidad de monitorizar inmediatamente para corregir esta dosis.

En conclusión, la pauta inicial empírica de vancomicina fue insuficiente en la mayoría de los pacientes en diálisis

para alcanzar valores de concentración óptimos desde el inicio de tratamiento, por lo que propone un nuevo protocolo de dosificación adaptado al peso del paciente.

Conflicto de intereses: Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahmoud, Lobna Ben, et al. Optimization of therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients with chronic hemodialysis. *Clinical nephrology*, 2017, vol. 88, no 4, p. 198.
2. Castellano I, González Castillo PM, Covarsí A, Martínez Sánchez J, Suárez Santisteban MA, Gallego S, et al. Dosificación de vancomicina en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología*, 2008, vol. 28, no 6, p. 607-612.
3. Kullar, R., Davis, S. L., Levine, D. P., & Rybak, M. J. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, vol. 52, no 8, p. 975-981.
4. Hui, K., Upjohn, L., Nalder, M., Buising, K., Pedagogos, E., Nelson, C., et al. Vancomycin dosing in chronic high-flux haemodialysis: a systematic review. *International journal of antimicrobial agents*, 2018, vol. 51, no 5, p. 678-686.
5. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:82-98.
6. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. *Nephron*, 1993, vol. 64, no 1, p. 95-100.
7. Barth RH, DeVincenzo N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: experience with 130 courses of therapy. *Kidney international*, 1996, vol. 50, no 3, p. 929-936.
8. Ruano, R., Martín-Reyes, G., Muñoz, I., Pizarro, J. L., Gallego, C., Moreno, M., et al. Monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina en pacientes en hemodiálisis. *Farmacia Hospitalaria*, 2005, vol. 29, no 6, p. 354-358.