

Monitorización de concentraciones plasmáticas de vancomicina en pacientes críticos de un hospital público de Córdoba, Argentina

SUAREZ A^{1,4}, MALDONADO C², VÁZQUEZ M², OLIVERA ME^{3,4}

1 Servicio de Farmacia. Hospital Córdoba. Córdoba (Argentina)

2 Unidad de Monitorización de Medicamentos del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" Área de Biofarmacia y Terapéutica del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Química. Universidad de la República. Montevideo (Uruguay)

3 Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. UNITEFA-CONICET/UNC (Argentina)

4 Especialización en Farmacia Hospitalaria. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba (Argentina)

Fecha de recepción: 07/05/2020 - Fecha de aceptación: 12/06/2020

RESUMEN

Introducción: La monitorización de las concentraciones plasmáticas de antimicrobianos utilizados para tratar infecciones en pacientes críticos es una de las estrategias propuestas para mejorar los resultados clínicos. La monitorización de vancomicina reduce el riesgo de resistencia bacteriana y de nefrotoxicidad relacionada con altas concentraciones plasmáticas. El estudio fue realizado en un hospital público de la provincia de Córdoba, Argentina, que contiene 43 unidades críticas de atención al paciente. Aunque la indicación de vancomicina es frecuente, la solicitud de niveles plasmáticos de fármacos es inusual.

Método: El Servicio de Farmacia realizó un estudio piloto prospectivo durante 14 semanas, implementando el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de vancomicina y el cálculo del índice ABC_{24}/CIM (área bajo la curva de con-

centración-tiempo durante un período de 24 horas/concentración inhibitoria mínima).

Objetivos: Determinar el porcentaje de pacientes con concentraciones plasmáticas valle fuera del rango terapéutico descrito en la literatura y la dosis que sería necesaria para obtener un $ABC_{24}/CIM \geq 400$.

Resultados: Se realizaron 36 solicitudes de monitorización de vancomicina en 31 pacientes. El 78% de las concentraciones plasmáticas determinadas estaban fuera del rango terapéutico y sólo en 8 pacientes se obtuvo un $ABC_{24}/CIM \geq 400$.

Conclusiones: Este estudio fue el primer paso para implementar la farmacocinética clínica en la institución y evidenció la importancia de la monitorización terapéutica y la individualización de la dosis. En pacientes críticos y con un aclaramiento de creatinina elevado se necesitarían dosis mayores a las utilizadas en este estudio.

Palabras clave: **Vancomicina, farmacocinética, unidad de cuidados intensivos, monitorización de fármacos.**

Monitoring of plasma vancomycin concentrations in critically ill patients in a public hospital of Córdoba, Argentina

SUMMARY

Introduction: Monitoring plasma concentrations of antimicrobials used to treat infections in critically ill patients is one of the strategies proposed to improve clinical results. Vancomycin monitoring reduces the risk of bacterial resistance and nephrotoxicity related to high plasma concentrations. The study was carried out in a public hospital in the province of Córdoba, Argentina, which contains 43 critical patient care units. Although the indi-

cation for vancomycin is frequent, the request for plasma levels of drugs is unusual.

Method: The Pharmacy Service carried out a prospective pilot study for 14 weeks, implementing the monitoring of plasma vancomycin concentrations and the calculation of the ABC_{24}/MIC index (area under the concentration-time curve over a 24-hour period/inhibitory concentration minimum).

Objectives: To determine the percentage of patients with trough plasma

concentrations outside the therapeutic range described in the literature and the dose that would be necessary to obtain an $ABC_{24}/CIM \geq 400$.

Results: 36 requests for vancomycin monitoring were made in 31 patients. 78% of the determined plasma concentrations were outside the therapeutic range and only in 8 patients was an $ABC_{24}/CIM \geq 400$ obtained.

Conclusions: This study was the first step to implement clinical pharmacokinetics in the institution and showed the importance of therapeutic monitoring and dose individualization. In critically ill patients with high creatinine clearance, higher doses than those used in this study would be required.

Key words: **Vancomycin, pharmacokinetics, intensive care unit, drug monitoring.**

INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico glicopéptido que actúa inhibiendo la síntesis del peptidoglicano de la pared celular (Figura 1). Es activo frente a la mayoría de las bacterias gram positivas incluyendo *Staphylococcus aureus* y epidermidis meticilino resistentes, y es uno de los antibióticos de elección para el tratamiento empírico o confirmado de numerosas infecciones nosocomiales. La acción antibacteriana de vancomicina es dependiente del tiempo que su concentración se mantenga por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM)¹.

Por su elevada hidrofiliía (log -3.1)² y su alto peso molecular (1.449,2 g/mol)³, la biodisponibilidad oral es despreciable², por lo que el tratamiento de infecciones que requieren una acción sistémica requiere la administración por una vía parenteral (endovenosa); quedando la administración oral circunscripta al tratamiento de infecciones intestinales, donde la vancomicina ejerce un efecto local en el lumen intestinal¹⁻⁵.

El volumen de distribución (Vd) de vancomicina es aproximadamente de 0,4-1,0 L/kg. La vancomicina difunde muy poco al sistema nervioso central a menos que las meninges estén inflamadas. Se une en un 50% a las proteínas de plasma (albúmina). En los pacientes con infecciones graves como en el caso de sepsis severa o shock séptico, esta unión es menor. En los pacientes con la función renal normal, la semivida de eliminación de vancomicina en plasma es de unas 6 horas (4-11 h). Esta semivida aumenta en los ancianos y en los pacientes con insuficiencia renal. Se excreta por filtración glomerular, recuperándose en la orina de 24 horas el 75 al 80% de la dosis administrada y una pequeña cantidad en las heces¹⁻⁴.

Es bien conocido que los pacientes críticos poseen características fisiológicas que modifican el devenir del fármaco en el organismo, lo que puede acarrear dificultades para lograr niveles plasmáticos efectivos y seguros. En este contexto, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de vancomicina para (i) disminuir el riesgo de nefrotoxicidad vinculado a concentraciones plasmáticas elevadas, sobre todo en presencia de otros antibióticos nefrotóxicos, y para (ii) disminuir el riesgo de resistencia. De hecho, la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina, y, más recientemente, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, es de particular preocupación ya que los niveles subterapéuticos contribuyen al desarrollo de resistencia y comprometen el éxito del tratamiento. Para ello se recomiendan concentraciones valle (Cv) de 15 a 20 mg/L. Dichas concentraciones séricas deben alcanzar un área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas dividido por la concentración inhibitoria mínima de las bacterias sospechosas (relación ABC₂₄/CIM) de ≥ 400 (suponiendo una CIM ≤ 1 mg/L)^{1,4-17}.

En pacientes con sepsis severa o shock séptico, estas concentraciones objetivo son más difíciles de lograr debido a los cambios repentinos que experimentan (aumento de la permeabilidad capilar, formación de edema, vasodilatación e hipotensión)^{6,9,10,12,15,18} y a las medidas tomadas para revertir esta situación. Estos factores pueden conducir a Cv de vancomicina bajas y a la subdosificación, lo que lleva a una muerte bacteriana inadecuada y al posible fracaso del tratamiento. Además, una dosificación insuficiente puede facilitar el desarrollo de resistencia. Como la vancomicina se elimina por vía renal y se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, su farmacocinética puede verse alterada por las alteraciones fisiopatológicas inherentes a la sepsis. Por lo tanto, regímenes de dosificación

convencionales de vancomicina de 500 mg cada 6 h o 1 g cada 12 tienen poca evidencia que respalde su eficacia en pacientes críticos y se sugiere que es poco probable que las pautas de dosificación estándar logren el índice farmacodinámico requerido de exposición a vancomicina necesario para una actividad óptima. Debido a esto es que en un consenso de la American Society of Health System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Disease Pharmacists (ASHP/IDSA/SDIP) se recomendó dosis más agresivas para lograr el objetivo⁶. En pacientes sépticos, se incrementa el Vd y el aclaramiento renal del fármaco y, por otro lado, si no se logra erradicar la infección se produce un fallo multiorgánico que conlleva una disminución de la eliminación del antibiótico. Ya que la línea que divide ambas situaciones es muy estrecha, será imprescindible realizar un ajuste de las dosis basado en la monitorización de antimicrobianos, principalmente aquellos de carácter hidrofílico o levemente lipofílico como es la vancomicina.

El hospital es de gestión pública provincial de nivel III de atención¹⁹, es un centro de referencia de atención a pacientes adultos en cirugías cardíacas, trasplantes y atención a quemados de toda la región. Cuenta aproximadamente con 175 camas distribuidas en 14 servicios de diferentes especialidades médicas.

Posee las siguientes unidades de atención a pacientes críticos: Unidad de Cuidados Coronarios (U.C.O), con 11 unidades de atención, Unidad de Terapia Intensiva (U.T.I), con 13 unidades de atención, Unidad de Terapia Intensiva de Quemados (U.T.I.Q), con 7 unidades de atención, Unidad de Cuidados Intermedios (U.C.I), con 12 unidades de atención.

Pese al uso frecuente de vancomicina y a las recomendaciones internacionales de monitorización de sus niveles en sangre^{1,5,11}, esta práctica aún no está implementada en el Hospital y las decisiones de dosificación se toman de manera empírica, en base a parámetros como peso y altura, sin consideración de las modificaciones fisiológicas que podrían ocurrir en los pacientes críticos. En consecuencia, se desconoce si las pautas de dosificación de vancomicina de la institución llevan a concentraciones plasmáticas efectivas y seguras.

En este contexto, los objetivos de este trabajo fueron:

- Describir el porcentaje de pacientes críticos que poseen Cv de vancomicina dentro del rango terapéutico recomendado por literatura y si esas concentraciones logran alcanzar un ABC/CIM ≥ 400 .
- Intervenir desde el Servicio de Farmacia en el manejo de la terapia con vancomicina mediante la provisión de informes farmacoterapéuticos.
- Determinar la necesidad de instaurar la monitorización de vancomicina como servicio profesional en el hospital.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio piloto, prospectivo, unicéntrico, en las unidades de atención de pacientes críticos. El periodo fue de 14 semanas (desde 12/09/2018 hasta el 18/12/2018). El proyecto fue aprobado por el Comité de Capacitación y Docencia, y el Comité Institucional de Ética en Investigación en Salud (CIEIS, número de acta 346) del establecimiento.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes de edad igual o mayor a 16 años, internados en las unidades de atención de pacientes críticos, que recibieron vancomicina por vía de administración endovenosa intermitente.

Se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica mayor a 1,1 mg/dL para mujeres y 1,3 mg/dL para hombres)^{20,21} y pacientes con tratamiento de hemodiálisis.

Variables

- *Concentración valle*

La determinación de Cv se realiza en el estado estacionario, que para pacientes con funcionalidad renal normal se alcanza a las 48 horas del inicio del tratamiento.

Se obtuvieron muestras de 2,5 mL de sangre venosa a predosis matutina en tubos Vacutainer sin anticoagulante de tapa amarilla, y fueron inmediatamente enviados al Laboratorio de Bioquímica de la institución para su análisis.

La cuantificación de vancomicina fue realizada mediante técnica de inmunoensayo de fluorescencia polarizada (anализador COBAS c501 de Roche).

- *Concentración inhibitoria mínima (CIM)*

El examen bacteriológico fue realizado por el Servicio de Bacteriología. La identificación y determinación de las CIM de los microorganismos aislados fueron realizadas utilizando métodos automatizados (Phoenix100. Becton. Dickinson con paneles PMI/ID 107 y Vitek 2 compact. Bio-Merieux con tarjetas AST-P 577).

- *Cálculo de área bajo la curva en 24 horas (cABC₂₄) y ABC₂₄/CIM*

Para el cálculo del área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas se requiere la determinación de por lo menos dos concentraciones de vancomicina (por ejemplo, valle y pico), pero esto en la práctica clínica muchas veces no es factible²².

Calculamos el ABC₂₄, (cABC₂₄) utilizando la ecuación 1; donde requiere el valor del clearance de creatinina (CL_{Cr}); ya que la vancomicina es eliminada principalmente por excreción renal y, por ende, el clearance de vancomicina es aproximado al CL_{Cr}^{1,10,21-24}.

El CL_{Cr} fue calculado en forma teórica utilizando la fórmula de Cockcroft y Gault a partir de datos de creatinina sérica de los pacientes²⁵.

El cálculo de cABC₂₄ se calculó de acuerdo con la ecuación 1 propuesta por varios estudios^{24,26}:

$$cABC_{24} = D / [(CL_{Cr} \times 0.79) + 15.7] \times 0.06 \quad \text{Ec.1}$$

Donde D es la dosis en mg.

Diseño de la monitorización

Por ser la primera vez que se realiza esta actividad, y a los fines de recabar la información relevante para realizar un informe farmacoterapéutico, el Servicio de Farmacia del hospital diseñó una planilla de monitorización de vancomicina (Anexo I), que implica acciones coordinadas entre los Servicios Médicos, de Laboratorio y el Servicio de Farmacia^{11,12}.

Los pasos para realizar la monitorización de vancomicina se describen en el siguiente diagrama de flujo (Figura 2):

Figura 1. Fórmula estructural de vancomicina^{2,3}

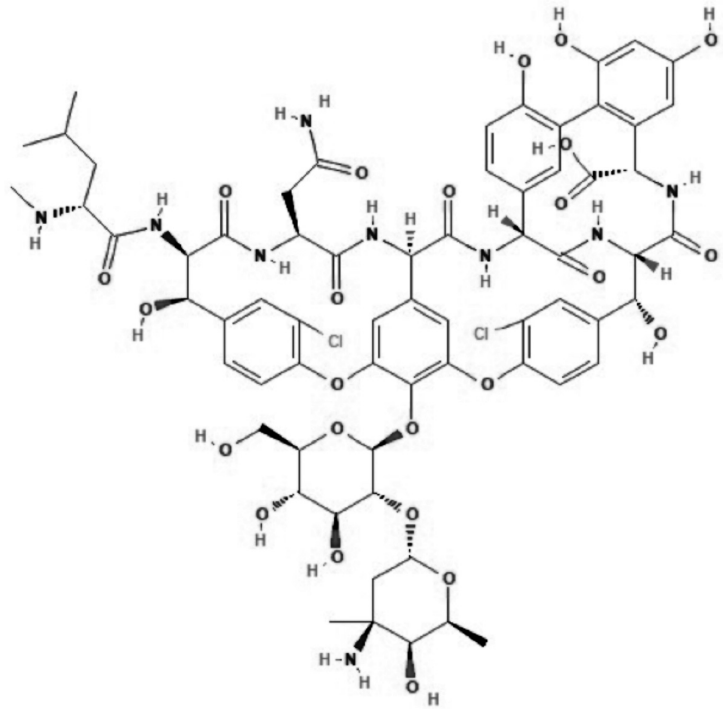


Figura 2. Diagrama de flujo para realizar el monitoreo de vancomicina

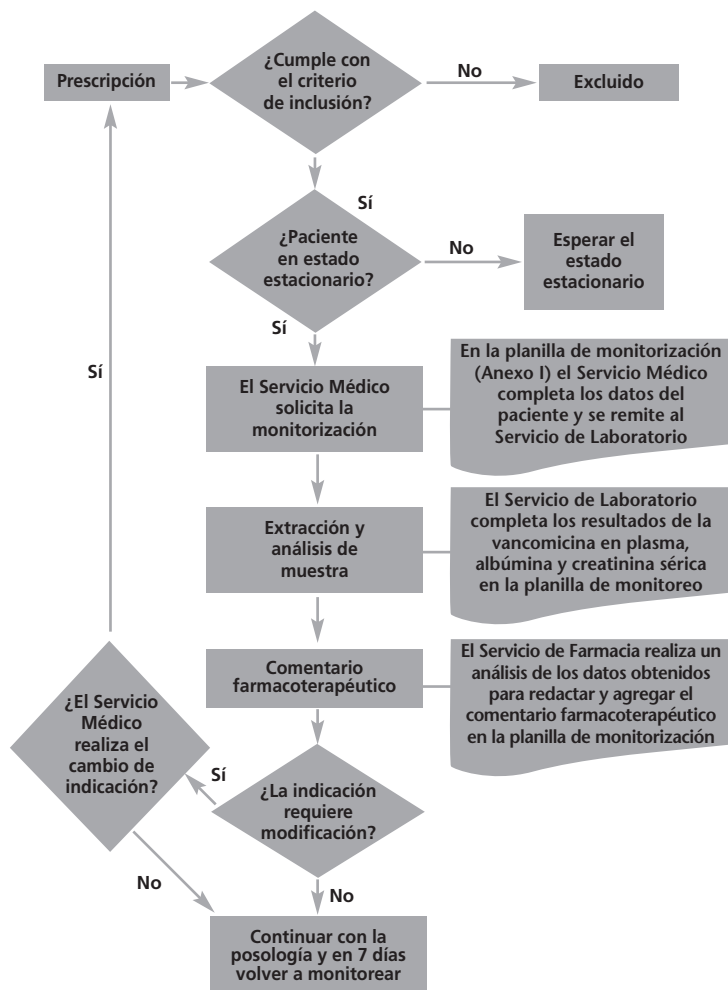


Tabla 1. Datos demográficos y otras características de los pacientes

	Total
Pacientes (F/M)	31 (6/25)
Edad (años)	44,5 (15,2)
Peso (kg)	76,2 (17,9)
Talla (m)	1,67 (0,11)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,1 (4,6)
Creatinina sérica (mg/dL)	0,81 (0,29)
Clearance de creatinina sérica (mL/min) ^a	138,6 (66,7)
Albúmina sérica (mg/dL) ^b	2,5 (0,7)
Concentración valle de vancomicina (mg/L)	18 (14,7)
cABC ₂₄ (mg.h/L) ^c	312,5 (125,4)

Los datos expresados como media (desviación estándar); F: femenino; M: masculino; ^a: estimado de acuerdo a la ecuación de Cockcroft y Gault; ^b: sólo se midió en 16 pacientes; ^c: área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas calculada con la fórmula: $cABC_{24} = D / [(CL_{Cr} \times 0.79) + 15.7] \times 0.06$; D: dosis en mg.

En los Servicios Clínicos las posologías que requieren una administración cada 12 horas se realizan a las 8:00 y a las 20:00 h; y las que son cada 8 horas se realizan a las 8:00, 16:00 y 00:00 h.

Una vez identificado el paciente que cumple los criterios de inclusión y alcanzado el estado estacionario, el Servicio Médico correspondiente solicitó la monitorización de vancomicina al Servicio de Laboratorio mediante la planilla correspondiente, elaborada *ad-hoc* para este proyecto (Anexo I).

Complementariamente, se acordó con el Servicio de Laboratorio la recepción de las planillas de solicitud de monitorización y luego se realiza la extracción de una muestra de sangre a predosis para la determinación de la Cv. Además, el Servicio de Laboratorio determinó la creatinina sérica, la CIM en conjunto con los resultados del análisis microbiológico y la albúmina sérica.

El Servicio de Farmacia retira el informe de laboratorio con el resultado de Cv y redacta el comentario farmacoterapéutico en la planilla. La planilla se devuelve a la unidad de atención donde el paciente está internado para ser adjuntado a la Historia Clínica.

Durante el estudio se obtuvo la siguiente información desde la Historia Clínica del paciente y se registró en una planilla Excel:

Datos del paciente: nombre, cama, edad, peso, sexo, patología informada en la solicitud de monitorización.

Datos del tratamiento con vancomicina: día de comienzo de tratamiento con vancomicina, pauta de administración previa a la extracción, hora de la última administración de dosis, medicación concomitante.

Datos de laboratorio: última creatinina sérica, albúmina sérica y resultados de bacteriología (tipo de muestra analizada, germen aislado y CIM).

Los datos obtenidos fueron utilizados para la realización de los cálculos (CL_{Cr} , $cABC_{24}$, $cABC_{24}/CIM$) y la elaboración del comentario farmacoterapéutico.

Comentario farmacoterapéutico

Con la información obtenida del paciente y el valor de Cv se redacta el comentario farmacoterapéutico. En él se sugieren las pautas a seguir de acuerdo al resultado; esto puede ser una propuesta de aumento o disminución de dosis o cambios de intervalos de administración de vancomicina y el momento de una siguiente monitorización¹¹.

En esta primera etapa no se recabó la información sobre la aceptación o no de las propuestas de cambio de dosis aportadas en los comentarios farmacoterapéuticos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el período de estudio, 53 pacientes recibieron indicación de vancomicina, de los cuales 12 no cumplieron con el criterio de inclusión y 10 pacientes no fueron monitoreados por alguno de los siguientes motivos: óbito, suspensión del tratamiento con vancomicina, traslado de servicio de internación, omisión de solicitud de monitoreo de vancomicina.

31 pacientes cumplieron con criterios de inclusión. En la tabla 1 se describen los datos demográficos y otras características de los pacientes monitoreados.

Como indica la tabla, sólo se obtuvieron los datos de albúmina de 16 pacientes y se puede observar que el valor medio (\pm DE) es bajo (2,5 g/dL \pm 0, 7) (valor normal: 3,4 a 5,4 g/dL). Esto concuerda con la hipoalbuminemia observada comúnmente en pacientes críticos²⁷.

La dosis recomendada de vancomicina en adultos con función renal normal es de 30 mg/kg/día dividida en 2-4 dosis^{1,4-10}. Por la ausencia de un protocolo de uso de vancomicina en la institución, las pautas de dosis o tipo de administración (continua o intermitente) no son homogéneas y obedecen al criterio del médico tratante. Las indicaciones de vancomicina en este estudio fueron: infusión intermitente de 1 g cada 12 h (85%), 1 g cada 24 h (6%), 1,5 g cada 12 h (6%) y de 1 g cada 8 h (3%).

Se obtuvieron 36 Cv de vancomicina ya que en 5 pacientes se obtuvieron dos concentraciones.

En la figura 3 se observan las dosis normalizadas administradas en 24 horas respecto a las Cv determinadas de cada paciente. Un alto porcentaje de pacientes (50%) presenta Cv de vancomicina, menores a 15 mg/L lo que puede llevar a un fracaso terapéutico y un 28% presenta Cv por encima de 20 mg/L, lo que en algunos casos puede conducir a una nefrotoxicidad.

Se realizaron 36 informes. Cada informe contenía un comentario farmacoterapéutico aportando una sugerencia para la continuación del tratamiento con vancomicina en función del valor de Cv obtenido. Los comentarios fueron (i) continuar con la misma dosis y repetir la monitorización a los 7 días, (ii) corregir dosis, adjuntando una propuesta de modificación en cantidad o posología, y repetir monitoreo a las 48 h de ser aceptado el cambio de dosis.

Es importante destacar que se observó baja adherencia a la sugerencia de repetir la monitorización a los 7 días del primero, probablemente por falta de costumbre y de pro-

Figura 3. Concentraciones valle de vancomicina de acuerdo a la dosis diaria administrada normalizada por peso. La línea de trazos indica concentraciones valle de 15 mg/L

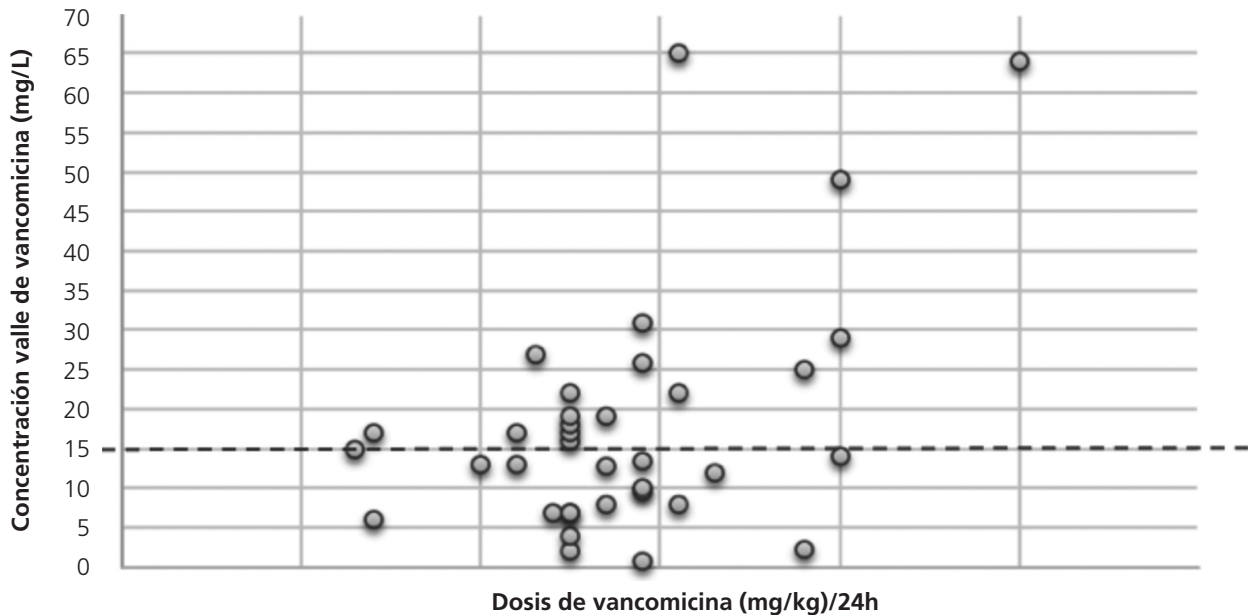
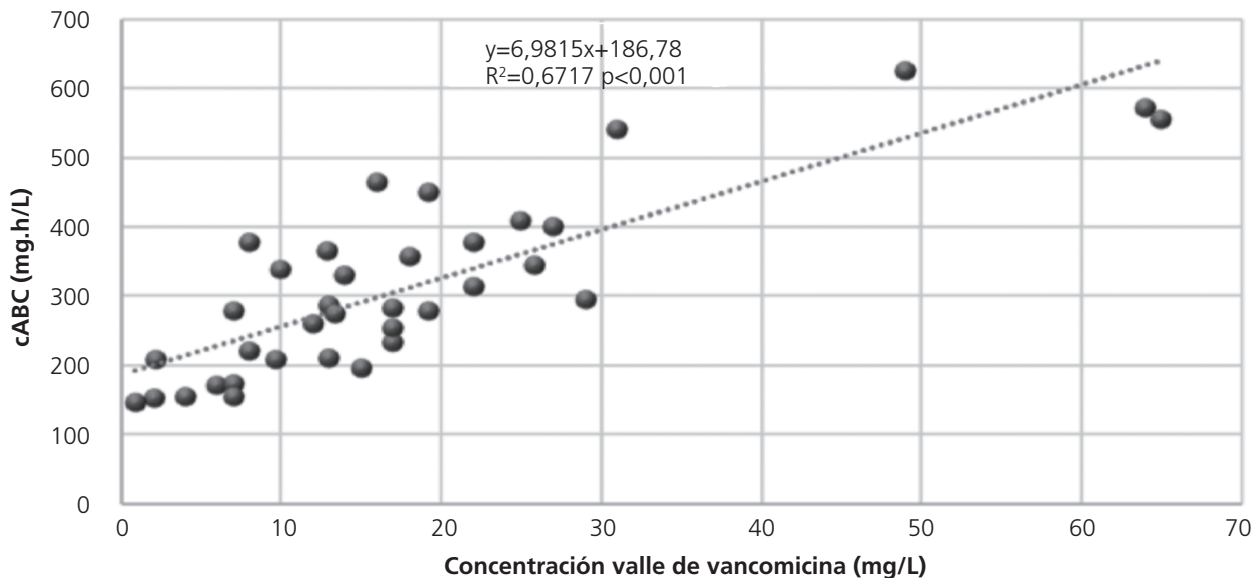


Figura 4. Relación entre el $cABC_{24}$ y las concentraciones valle de vancomicina en estado estacionario



tolocización de la actividad. Por otra parte, no se recabó información respecto de la aceptación de la sugerencia aportada en el comentario farmacoterapéutico. Estos aspectos deben ser fortalecidos en caso de implementar la monitorización de vancomicina en forma sistemática en el futuro.

En 36 informes realizados de monitorización de vancomicina, 17 fueron acompañados por el resultado bacteriológico, de los cuales 9 informaban el valor de CIM que correspondieron a 8 pacientes. Los microorganismos identificados fueron: *Estafilococo epidermidis*, *Estafilococo capitis*, *Estafilococo aureus* y *Enterococcus faecalis*.

La relación entre el $cABC_{24}$ y las Cv de vancomicina en estado estacionario se observa en la figura 4. Si bien la correlación es significativa ($p < 0,001$), algunos resultados de algunos autores demostraron que el $cABC_{24}$ calculada con el CL_{Cr} claramente está subestimada en comparación con

ABC_{24} estimada basándonos en datos farmacocinéticos individuales. En consecuencia, debe considerarse que una dosis más alta de vancomicina podría recomendarse inapropiadamente cuando se usa el $cABC_{24}$ ^{24,26}.

En la tabla 2 se detallan los valores de $cABC_{24}/CIM$ y las respectivas Cv de vancomicina para aquellos pacientes en que se pudo determinar la CIM. Asimismo, se muestra qué dosis estimada de vancomicina habría que administrar para llegar a un $ABC_{24}/CIM \geq 400$ suponiendo que su comportamiento fuera lineal. Como se puede apreciar sólo un paciente con una Cv entre 15-20 mg/L logra un $cABC_{24}/CIM$ mayor a 400. Otros dos logran llegar a ese objetivo, pero sus Cv están fuera de rango referenciado en literatura. Uno de los pacientes tenía una CIM=2 y un CL_{Cr} elevado lo que implicaría necesariamente una dosis muy elevada para lograr el objetivo terapéutico²⁸.

Tabla 2. Datos individuales para aquellos pacientes a los cuales se les pudo determinar la CIM y la dosis que se debería proponer para alcanzar un ABC/CIM ≥ 400 de los pacientes

Dosis diaria (mg)	Concentración valle (mg/L)	CIM (mg/L)	CL _{Cr} (mL/min)	cABC ₂₄ /CIM	Dosis para alcanzar ABC ₂₄ /CIM ≥ 400
2000*	6	2	227	86	
1000	17	1	70	233	2000
2000	27	1	86	400	
2000 ^(a)	31	1	59	541	1500
2000	18	1	99	357	2500
2000	2,1	1 ^(b)	259	152	5000
3000	2,2	1 ^(b)	285	207	6000
2000	19,2	1	74	450	
3000	12,9	1	153	366	3500

cABC₂₄: área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas calculada con la fórmula: $cABC_{24} = D / [(CL_{Cr} \times 0.79) + 15.7] \times 0.06$, D: dosis en mg; CIM: concentración inhibitoria mínima. CL_{Cr}: clearance de creatinina; *: no se realiza el cálculo la dosis a alcanzar, sería muy agresiva debido al CL_{Cr} de este paciente y su CIM; ^(a): en este caso se puede reducir la dosis; ^(b): corresponde al mismo paciente.

A pesar de lo comentado anteriormente sobre la subestimación de cABC, se podría decir que dosis mayores que 2000 mg diarios se necesitarían en la mayoría de los casos de acuerdo al CL_{Cr}. En esta tabla 2 se muestra a un paciente con CL_{Cr} elevado (259 mL/min), Cv de vancomicina obtenida en la primera instancia muy baja (2,1 mg/L) y una dosis de 2000 mg de vancomicina diaria. En este caso se debería haber comenzado con una dosis agresiva de 5000 mg por día de vancomicina para erradicar la infección y revertir el aumento de permeabilidad observado en este paciente que presentaba sepsis severa. En la segunda monitorización de Cv de vancomicina el valor obtenido (2,2 mg/L) permanece bajo a pesar del aumento de dosis a 3000 mg, por lo tanto, el paciente mantiene sus condiciones de sepsis.

En la tabla 3 se muestran los datos individuales de pacientes a los cuales se calculó el cABC₂₄/CIM considerando una CIM=1 y la dosis que se debería proponer para alcanzar un ABC/CIM ≥ 400 . Sólo en 5 pacientes se alcanzó el objetivo y en algunos con Cv muy altas que ameritaban una disminución de dosis.

Parce obvio afirmar que el CL_{Cr} sigue siendo la determinante más importante en la farmacocinética de la vancomicina para lograr el objetivo terapéutico^{28,29}.

Algunos autores propusieron un algoritmo de dosis de mantenimiento de vancomicina de acuerdo al CL_{Cr} del paciente. Así para CL_{Cr} de 101-170 mL/min proponen dosis de 4000 a 6000 mg/día³⁰. Nuestros pacientes con CL_{Cr} comprendidos entre 48 y 104 mL/min requerirían dosis de 1500 a 2500 mg/día, los que poseen CL_{Cr} entre 115 y 185 mL/min dosis de 3000 a 4000 mg /día y los de CL_{Cr} entre 224 y 285 mL/min dosis de 5000 a 6000 mg/día.

Si bien en general, se acepta que un objetivo de la monitorización de vancomicina para infusiones intermitentes es una concentración mínima entre 15 y 20 mg/L, también se ha demostrado que este objetivo se correlaciona mal con un ABC/CIM ≥ 400 debido a una alta variabilidad interindividual. De acuerdo a algunos autores concentraciones valle entre 15-25 mg/L se correlacionan mejor³⁰. También deberíamos señalar que el régimen empírico de uso común de 1 g cada 12 horas

solo logró ABC₂₄/CIM aceptables para pacientes con un CL_{Cr} entre 48-86 mL/min (ocho de nueve pacientes). Pacientes que presentaron CL_{Cr} mayores no lograron el objetivo terapéutico.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, no se obtuvieron datos del estado clínico del paciente, lo que es fundamental para saber si el paciente evoluciona favorablemente o no. Segundo, en la mayoría de los pacientes se asumieron CIM=1 y si la CIM es menor o mayor, las dosis estimadas no serían las adecuadas. Tercero, pocos pacientes (5 de 31) se volvieron a monitorear luego de la primera determinación de Cv.

CONCLUSIONES

Este estudio fue el primer paso para implementar la farmacocinética clínica en la institución y evidenció la importancia de la monitorización terapéutica y la individualización de la dosis. Es fundamental determinar el CL_{Cr} y así establecer una dosis inicial de acuerdo a su valor. En pacientes críticos y con un CL_{Cr} elevado se necesitarían dosis mayores a las utilizadas en este estudio y el objetivo en algunos pacientes de lograr Cv entre 15-20 mg/L no sería adecuado y se deberían alcanzar Cv más elevadas.

Estos datos respaldan una reevaluación de las recomendaciones de dosificación de vancomicina en pacientes críticos con nuevos enfoques para alcanzar de manera más rápida y consistente los objetivos clínicamente relevantes de PK/PD, por lo tanto, la monitorización más frecuente sería de vital importancia para ver cómo evolucionan las concentraciones y así poder realizar los ajustes posológicos rápidamente.

Agradecimientos: La Farm. Alejandra Suarez agradece la colaboración del Servicio de Laboratorio y al equipo médico de Unidades de Atención a pacientes críticos de la Institución por la predisposición para hacer este trabajo; y a la Especialización en Farmacia Hospitalaria de la Facultad de Ciencias Químicas, UNC por el financiamiento parcial al entrenamiento en Farmacocinética Clínica en el Centro de Monitoreo que dio origen a la idea de este trabajo.

Tabla 3. Datos individuales de pacientes a los cuales se calculó el $cABC_{24}/CIM$ considerando una $CIM=1$ y la dosis que se debería proponer para alcanzar un $ABC/CIM \geq 400$

Dosis diaria (mg)	Concentración valle (mg/L)	CL_{Cr} (mL/min)	$cABC_{24}/CIM$	Dosis para alcanzar $ABC_{24}/CIM \geq 400$
2000 ^(a)	13	128	286	3000
2000 ^(a)	17	130	282	3000
2000	16	70	465	
2000	49	48	625	1500
2000	10	104	339	2500
2000 ^(b)	22	115	313	3000
2000 ^(b)	65	56	556	1500
2000	64	54	571	1500
2000	25	84	408	
2000	7	132	278	3000
2000	4	253	155	5500
2000	12	143	260	3500
2000	7	224	172	5000
2000	7	253	155	5500
2000	29	123	294	3000
2000 ^(c)	8	172	220	4000
3000 ^(c)	14	172	330	4000
2000	13	181	211	4000
1000	15	88	196	2500
2000	8	91	377	2500
2000	17	146	253	3500
2000	22	92	377	2500
2000	13,4	134	274	3000
2000	25,8	102	345	2500
2000	19,2	131	278	3000
2000 ^(d)	0,9	267	147	5500
2000 ^(d)	9,7	185	207	4000

$cABC_{24}$: área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas calculada con la fórmula: $cABC_{24} = D / [(CL_{Cr} \times 0.79) + 15.7] \times 0.06$; D: dosis en mg; CIM: concentración inhibitoria mínima; CL_{Cr} : clearance de creatinina; (a, b, c, d): 4 pacientes que tienen 2 determinaciones de C_v de vancomicina.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.


BIBLIOGRAFÍA

- Schilling A, Neuner E, Rehm SJ. Vancomycin: A 50-something-year-old antibiotic we still don't understand. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011; 78(7):465-471 [citado 18 Jul 2019]. Disponible en: https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/issues/articles/media_5ec3d1b_465.pdf.
- Drugbank.ca. Vancomycin. DrugBank [Internet]. 2019 [citado 11 Aug 2019]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00512>.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Vancomycin, CID=14969. [Internet]. 2019 [citado 14 Aug 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vancomycin>.

- Revilla Cuesta N. Análisis farmacocinético-farmacodinámico de vancomicina en pacientes de UCI [Internet]. Universidad de Salamanca. 5 de junio del 2009 [citado 16 febrero 2020]. Disponible en: https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/76312/DFTF_RevillaCuestaN_An%ElisisFarmacocin%E9ticoFarmacodin%E1mico.pdf;jsessionid=6631674F4D76D45E3230149C8BAE5FA5?sequence=1.
- Patel S, Preuss CV, Bernice F. Vancomycin. [Updated 2020 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 16 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/>.
- Rybak M, Lomaestro J, Rotschafer J. 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 Pharmacist. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009;66(1):82-98 [citado 16 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/>

- 23688024_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_7. Villena Rodolfo, González Claudio A, Nalegach M, Elisa, Vázquez Alexandra, Villareal Marcela, Drago Michele. Monitoreo terapéutico de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico. *Revista Chilena de Infectología*. 2014;31(3):249-253 [citado 16 Jul 2019]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000300001.
8. Pérez C. Medición de niveles plasmáticos. *Revista Chilena de Infectología*. 2002;19(1) [citado 16 Jul 2019]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100006.
9. Obara V, Zacas C, Carrilho C, Delfino V. Currently used dosage regimens of vancomycin fail to achieve therapeutic levels in approximately 40% of intensive care unit patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):380-386 [citado 18 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28099635>.
10. Sanchez A, Osuna C, di Libero E, Naninni E. Cuadernillos de Formación Médica Continua. Vancomicina [Internet]. Numero V. Buenos Aires: SAD; agosto 2015 [citado 16 Jul 2019]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1Tq_1Lto6IPb-RoRMRmzzZ0zFj2txsdU/view
11. S.E.F.H [Internet]. Recomendaciones de la S.E.F.H. sobre Farmacocinética Clínica. 1997 [citado 19 jul. 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefh-descargas/archivos/norma7.pdf>.
12. Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez-Lanao J, et al. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008;26(4):230-239 [citado 20 abr 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X08726958>.
13. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *PubMed*. NCBI. 2012;68(9):1243-55 [citado 18 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411630>.
14. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. American Society for Microbiology. 2013;57(2):734-744 [citado 18 marzo 2020] Disponible en: <https://aac.asm.org/content/aac/57/2/734.full.pdf>.
15. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2019;46(4):292-301 [citado 18 marzo 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1440-1681.13066>.
16. Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacology research & perspectives*. 2018;6(4):e00420 [citado 18 marzo 2020]. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/prp2.420>.
17. Lin Z, Jianq Z, Chen J, Ouyang B, Chen M, Wan X. [Clinical research for trough value of serum vancomycin in critical patients]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014;26(7):473-7 [citado 18 julio 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027425>.
18. Escobar L, Gai MN., Regueira T, Andresen M. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Revista médica de Chile*. 2012;140(6):780-788 [citado 21 febrero 2020]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872012000600014&script=sci_arttext.
19. Organización de la atención de la salud de la Provincia de Córdoba según el riesgo de las patologías y la complejidad de los efectores, Ministerio de Salud y Seguridad Social, Provincia de Córdoba, República Argentina (diciembre 6, 1997).
20. Creatinina [Internet]. *Es.wikipedia.org*. 2020 [citado 5 febrero 2020]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Creatinina&oldid=118634874>.
21. Levey A, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey K, Ikizler T et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification [Internet]. *Experts@Minnes* https ota. 2020 [cited 22 February 2020]. Disponible en: <https://experts.umn.edu/en/publications/kdoqi-clinical-practice-guidelines-for-chronic-kidney-disease-eva>.
22. Kishk O, Lardieri A, Heil E, Morgan J. Vancomycin AUC/MIC and Corresponding Troughs in a Pediatric Population. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22(1):41-47 [citado 21 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.jppt.org/doi/abs/10.5863/1551-6776-22.1.41>.
23. Pharmacy Department Policies and Procedures. SHC Vancomycin Dosing Guide [Internet]. 9/2018 ed. Stanford Health Care; 2018 [citado 21 febrero 2020]. Disponible en: http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/guidebook/_jcr_content/main/panel_builder_584648957/panel_0/download_2105810811/files/SHC%20Vancomycin%20Dosing%20Guide.pdf.
24. Jin SJ, Yoon JH, Ahn BS, Chung JA, Song YG. Underestimation of the calculated area under the concentration-time curve based on serum creatinine for vancomycin dosing. *Infection & chemotherapy*. 2014;46(1),21-29 [citado 14 de abril del 2020]. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2014.46.1.21>.
25. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41 [citado 18 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>.
26. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. Pharmacodynamics of Vancomycin and Other Antimicrobials in Patients with Staphylococcus aureus Lower Respiratory Tract Infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(925-942) [citado 14 de abril del 2020]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200443130-00005>.
27. Yap FHY, Joynt GM, Buckley TA, Wong ELY. Association of Serum Albumin Concentration and Mortality Risk in Critically Ill Patients. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2002;30(2),202-207 [citado 21 febrero 2020]. Disponible: <https://doi.org/10.1177/0310057X0203000213>.
28. Tkachuk S, Collins K, Ensom MHH. The Relationship Between Vancomycin Trough Concentrations and AUC/MIC Ratios in Pediatric Patients: A Qualitative Systematic Review. *Pediatr Drugs*. 2018;20,153-164 [citado 14 de abril del 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0282-4>.
29. Del Mar Fernández de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007;33,279-285 [citado 14 de abril del 2020]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-006-0470-5>.
30. Tsai D, et al. Optimised dosing of vancomycin in critically ill Indigenous Australian patients with severe sepsis. *Anaesthesia and intensive care*. 2018; vol. 46, no 4, p. 374-380 [citado 14 de abril del 2020]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0310057X1804600405>.

Anexo I

	SOLICITUD DE MONITORIZACIÓN DE VANCOMICINA		Fecha: / /	
			Servicio:	
Paciente:	HC:	Edad:	Peso:	
Médico solicitante:		Altura:	Sexo:	
Razón del tratamiento:				
Posología:				
Comienzo del tratamiento: / /				
Fecha de inicio de la posología actual: / /			Tipo de infusión:	
Medicación concomitante:				
Observaciones:		Creatinina sérica:	mg/dL	
		Albúmina en sangre:	g/dL	
Extracción de la muestra:		Resultado: mg/L		
Fecha: / /				
Hora:				
Comentario farmacoterapéutico:				