



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUIMICAS

**“MONITOREO TERAPÉUTICO DE VANCOMICINA EN PACIENTES DE TERAPIA
INTENSIVA DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB. HERNAN ISAAC CORTES ANDRADE



TUTOR: DRA HELGI JUNG COOK

AÑO: 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE	Dr. Rafael Castillo Bocanegra
Vocal	Dra. Cristina Lemini Guzmán
Vocal	Dra. Flora Adriana Ganem Rondero
Vocal	Dr. José Correa Basurto.
SECRETARIO	Dra. María Isabel Aguilar Laurents

Lugar donde se desarrolló el tema.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Laboratorios 112 y 113 de Biofarmacia, Conjunto E de la Facultad de Química.

TUTOR: Dra. Helgi Jung Cook

SUSTENTANTE: QFB. Hernán Isaac Cortés Andrade.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por sus valores y espíritu, haciéndome crecer profesionalmente.

Al posgrado de Ciencias Químicas y al Concejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo y facilidades económicas concedidas.

A los laboratorios Pisa SA de CV, por la donación hecha de estándar de Vancomicina para realizar este proyecto, en especial a la Q. Pilar Justiniani por la facilidad otorgada.

A la Dra. Helgi Jung Cook por su brillante orientación y permitirme realizar este proyecto bajo su asesoría.

Al INNN por las facilidades otorgadas para este trabajo, así también a Dra. Francisca Palomares y al Dr. Nurmy Gómez y a la Dra. Sandra Porcayo por su apoyo.

Agradezco a la M en Farmacia Idalia L. Flores Gómez por sus comentarios, aportaciones y sugerencias

Agradezco también a los miembros del jurado por su valiosa aportación y sugerencias que permitieron enriquecer el presente trabajo.

GRACIAS

Agradezco por ultimo, siendo el más importante a mi gran amiga y compañera M en C. María Dolores Castillo Montiel.

DEDICADO

A las personas más valiosas de mi vida a MIS PADRES Jorge Isaac Cortés y Estela Andrade y a mis HERMANOS: Georgina, Julio, Alejandra y Cuahutemoc.

ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	I
ÍNDICE DE FIGURAS	II
ABREVIATURA EMPLEADA	III
RESUMEN	IV
CAPÍTULO 1	1
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO 2	3
ANTECEDENTES	4
2.1. Vancomicina	4
2.1.1. Mecanismo de acción	5
2.1.2. Presentación y dosificación de vancomicina	7
2.1.3. Farmacocinética	7
2.1.4. Farmacodinamia	9
2.2. Sistema nervioso central	12
2.2.2. Infecciones por bacterias Gram positivas en el sistema nervioso central	13
2.3. Monitoreo terapéutico	14
2.3.1. Monitoreo terapéutico de vancomicina	15
CAPÍTULO 3	17
PARTE EXPERIMENTAL	18
3.1. Reactivos	18
3.1.1. Estándar secundario	18
3.1.2. Material biológico	18
3.2. Equipo	18
3.3. Condiciones cromatográficas	19
3.4. Preparación de reactivos	19
3.4.1. Solución amortiguadora de fosfatos 5mM (pH 5.0)	19
3.4.2. Fase móvil	19
3.4.3. Solución de elución	20
3.4.4. Solución patrón de vancomicina (400µg/mL)	20
3.4.5. Solución patrón de vancomicina (100µg/mL)	20
3.4.6. Solución para adecuabilidad de sistema	20
3.4.7. Curva de calibración	20
3.4.8. Puntos control de vancomicina	21
3.4.9. Proceso de extracción	22
3.5. Validación del método	24
3.5.1. Linealidad	24
3.5.2. Precisión: repetibilidad	24
3.5.3. Precisión: reproducibilidad	24
3.5.4. Exactitud	25
3.5.5. Recuperación absoluta	26
3.5.6. Estudio de monitoreo terapéutico en pacientes de terapia intensiva el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.	26

	Páginas
CAPÍTULO 4	28
RESULTADOS Y ANÁLISIS	29
4.1. Validación del método analítico para la cuantificación de vancomicina en plasma	29
4.1.1. Linealidad del método	30
4.1.2. Exactitud del la curva de linealidad	30
4.1.3. Precisión	31
4.1.3.1. Peperibilidad y exactitud del método analítico	31
4.1.3.2. Reproducibilidad intralaboratorio	31
4.1.4. Recobro absoluto	33
4.2. Monitoreo terapéutico de vancomicina	34
4.2.1 Administración concomitante de otros fármacos	39
4.3. Regímenes de dosificación de vancomicina	46
4.3.1. Método de Moellering	46
4.3.2. Método de Matzke	48
4.3.3. Método de Lake	49
4.3.4. Método de Rodvold	50
4.5. Ajuste de la dosis	51
CAPÍTULO 5	53
CONCLUSIONES	54
REFERENCIAS	55
ANEXO 1	59

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Concentración mínima inhibitoria de la vancomicina frente a diferentes microorganismos	6
Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos en adultos sanos	7
Tabla 3. Curva de calibración de vancomicina en fase móvil	21
Tabla 4. Curva de calibración de vancomicina en plasma	21
Tabla 5. Puntos control de vancomicina en fase móvil	22
Tabla 6. Puntos control de vancomicina en plasma	22
Tabla 7. Resultados de linealidad del método	30
Tabla 8. Concentración recuperada de vancomicina	30
Tabla 9. Repetibilidad y exactitud del método analítico	31
Tabla 10. Reproducibilidad entre días y exactitud del método analítico	32
Tabla 11. Recobro absoluto (%)	33
Tabla 12. Características antropométricas y demográficas de los pacientes	34
Tabla 13. Principales diagnósticos de los pacientes monitoreados con vancomicina	35
Tabla 14. Comorbilidad y complicaciones presentadas por los pacientes en la unidad de terapia intensiva del INNN	36
Tabla 15. Cultivos y microorganismos aislados y su sensibilidad antimicrobiana	37
Tabla 16. Relación de la administración en cada paciente	40
Tabla 17. Concentración plasmática de vancomicina en el estado estacionario en los pacientes de unidad de terapia intensiva	41
Tabla 18. Depuración de creatinida al inicio del monitoreo	43
Tabla 19. Comparación de la correlación entre la depuración de creatinina y la depuración de vancomicina	45
Tabla 20. Ajuste de dosis de vancomicina, método de Moellering	46
Tabla 21. Intervalos de dosificación de vancomicina para el método de Moellering	47
Tabla 22. Dosificación de vancomicina propuesta por Matzke	48
Tabla 23. Intervalo de dosificación por el método de Lake	49
Tabla 24. Guía de dosificación de vancomicina. método de Rodvold	50
Tabla 25. Individualización en el ajuste para pacientes de nivel de vancomicina en plasma.	51

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura química de la vancomicina	4
Figura 2. Mecanismo de acción de la vancomicina	5
Figura 3. Muerte bacteriana dependiente de concentración	9
Figura 4. Muerte bacteriana dependiente de tiempo	10
Figura 5. Sistema nervioso central	12
Figura 6. Membranas protectoras del encéfalo y medula espinal	13
Figura 7. Diagrama de flujo de la extracción en fase sólida	23
Figura 8. Cromatograma de blanco de plasma tratado por el método analítico	29
Figura 9. Cromatograma de muestra de plasma tratado con vancomicina	29
Figura 10. Incidencia de Gram positivos aislados en muestras de los pacientes	38
Figura 11. Niveles de vancomicina en plasma de los pacientes de la unidad de terapia intensiva	42
Figura 12. Relación entre la depuración de creatinina y la concentración en plasma de vancomicina	44
Figura 13. Relación entre la depuración de creatinina y la depuración de vancomicina	45

ABREVIATURAS EMPLEADAS

% v/v	Por ciento volumen en volumen
†	Finado
CV	Coefficiente de variación
b	Ordenada al origen
cel	Células
cel/ μ L	Células por microlitro
CICr	Depuración de creatinina
CIVNC	Depuración de vancomicina
CMB	Concentración Mínima Bactericida
Cmin	Concentración mínima
Crs	Creatinina sérica
DE	Desviación Estándar
DEA	Desviación Estándar Absoluta
EDTA	Acido etilen-diamino-tetra acético
F	Femenino
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
INNN	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
L	Litros
LCR	Líquido cefalorraquídeo
m	Pendiente
M	Masculino
MTC/LTC	Triglicéridos de cadena media larga
NOM	Norma Oficial Mexicana
r	Coefficiente de correlación
r^2	Coefficiente de determinación
rpm	Revoluciones por minuto
SNC	Sistema Nervioso Central
SSA	Secretaría de Salud
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media
Vd	Volumen de distribución
VNC	Vancomicina

RESUMEN

Se realizó el monitoreo terapéutico de 15 pacientes de terapia intensiva del INNN después de la administración de la cuarta dosis de 1 g/12 h de Vancomicina, los pacientes tenían de 17 a 68 años, cursando un proceso infeccioso, mostrado por cambios de temperatura y la alteración de neutrófilos debido a la infección, colectando datos de cultivos microbiológicos observando la presencia de microorganismos Gram positivos, como: *Staphylococcus coagulasa negativa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, entre otros. Se obtuvieron los medicamentos concomitantes administrados con la Vancomicina (VNC), asociando a los antimicrobianos el 25%, los antiinflamatorios y analgésicos el 11.4% mientras que los analgésicos esteroides y no esteroides el 10.3%. Se encontró que existe una correlación entre la depuración de la creatinina (CICr) y la depuración de la VNC, la CICr se ve afectada por la disminución de la masa muscular, la falta de movilidad, la enfermedad hepática y administración de algunos fármacos como: el captopril, metoprolol, atenolol y prednisolona. En los 15 pacientes se presentaron niveles plasmáticos de VNC con una gran variabilidad interindividual en el estado estacionario después de la administración de la cuarta dosis de 1g/12h ($C_{min}=5\text{mcg/ml}$) de VNC, no encontrando diferencia significativa entre género ($10.6 \pm 5.34 \mu\text{g/mL}$ para mujeres y $9.8 \pm 4.4 \mu\text{g/mL}$ para hombres), presentando solo 3 pacientes valores inferiores a la C_{min} , referente al patrón de la sensibilidad de los microorganismos. el 80%, de los pacientes que participaron en el estudio, las concentraciones de VNC en plasma se mantuvieron por arriba de $5 \mu\text{g/mL}$ que es la concentración mínima inhibitoria, manteniendo esta CMI disminuyó la presencia de microorganismos Gram positivos, existiendo la relación lineal entre la depuración de la CICr y la depuración de la VNC, para los pacientes que requieren individualizar la terapia para llegar a una CMI es recomendable utilizar el método de Lake, el cual requiere conocer la concentración plasmática de VNC y la depuración de CICr

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el interés por el conocimiento y control de las infecciones hospitalarias se le ha dado una gran importancia, debido que representa un problema importante de salud pública.

El uso de vancomicina se ha incrementado a nivel mundial por el aumento de infecciones en pacientes inmunocomprometidos, el uso de catéteres intravasculares y la aparición de cepas estafilococo resistentes. La monitorización de vancomicina ha permitido diseñar el régimen posológico que maximice la relación entre la eficacia y seguridad del tratamiento para cada paciente.

A pesar de que la vancomicina es utilizada en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, no existe información relacionada al comportamiento farmacocinético de este fármaco en este grupo de pacientes. Considerando que el proceso patológico, sumado a la administración simultánea de múltiples fármacos y sus posibles interacciones, hace que el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de este fármaco se modifique, por lo cual se pretendió determinar las concentraciones plasmáticas mínimas de Vancomicina, en los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, analizar la relación que existe entre las concentraciones plasmáticas de Vancomicina, las variables demográficas y la administrados concomitantemente de otros fármacos y describir los esquemas de dosificación de Vancomicina en pacientes bajo terapia intensiva.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

2.1. VANCOMICINA

La Vancomicina es un antibiótico natural que se aisló por primera vez en 1956 a partir de cepas de *Streptomyces orientalis*, actinomiceto encontrado en muestras de suelo de Indonesia e India.¹ En la Figura 1 se muestra la estructura química de la Vancomicina

Se trata de un antimicrobiano glucopeptídico, tricíclico complejo, tiene un Peso Molecular (PM) de 1449.3 g/mol, es utilizado frecuentemente en las unidades de terapia intensiva para el tratamiento de infecciones sospechosas o documentadas por microorganismos [Gram (+)], tanto aeróbicos como anaeróbicos.^{2,3} También está indicada en pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas, en casos de resistencia microbiana a estos antibióticos y principalmente como profiláctico en cirugías.

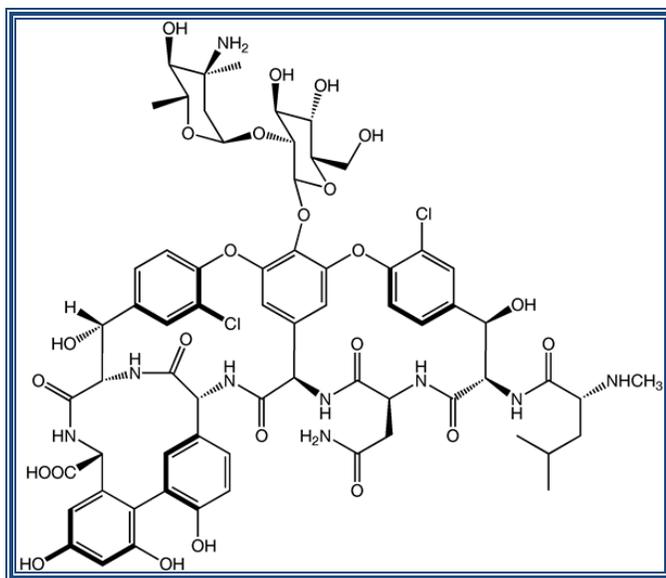


Figura 1. Estructura química de la Vancomicina

2.1.1. MECANISMO DE ACCIÓN

La Vancomicina actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, al unirse con las terminaciones D-anil-D-alanina en las unidades precursoras de la pared de la bacteria, impidiendo la segunda etapa de la síntesis del peptidoglicano⁴ Figura 2. La ausencia de actividad frente a microorganismos Gram (-) se justifica por la inexistencia de peptidoglicano en este tipo de bacterias, aunado al gran tamaño y la naturaleza polar de la molécula de Vancomicina, que impide su penetración a través de la membrana externa lipídica.⁵

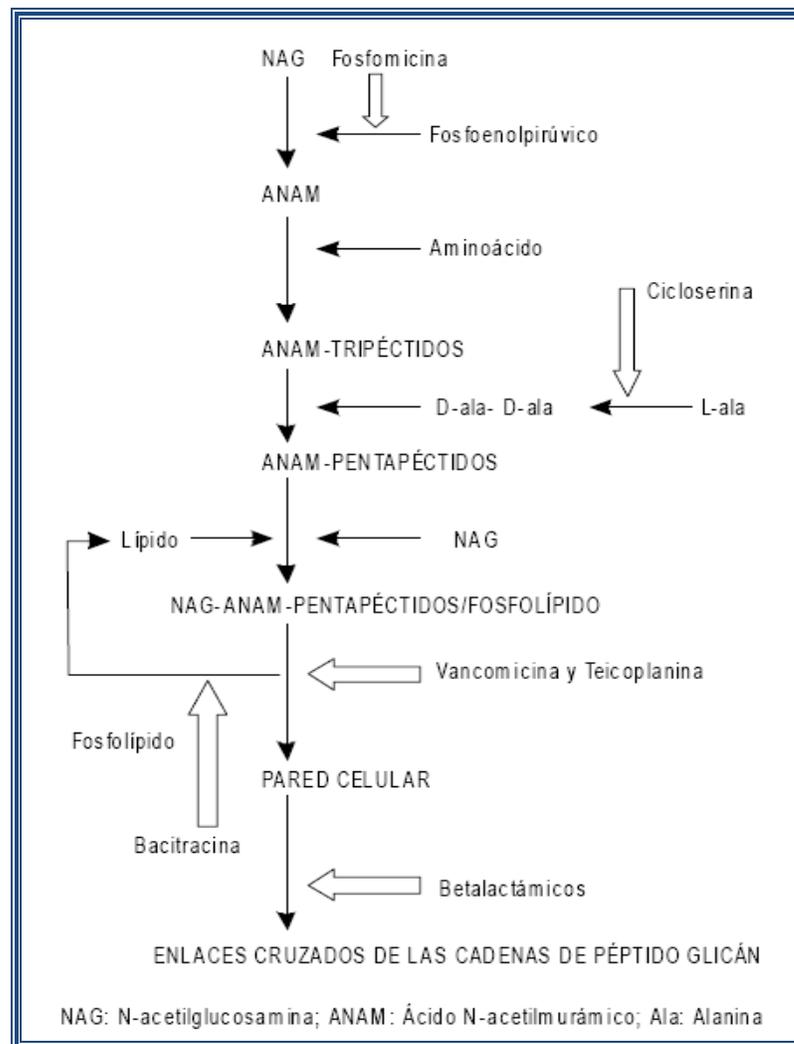


Figura 2. Mecanismo de acción de la Vancomicina

Entre los microorganismos sensibles a Vancomicina se incluyen: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y el grupo de *Staphylococcus epidermidis*, incluyendo las cepas meticilina resistentes y las productoras de betalactamasas. Otras bacterias sensibles son *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* y los enterococos *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. *Corynebacterium spp*, *Listeria spp*, *Neiseria spp* y *Bacillus spp*, *Actinomyces spp*. Las especies anaerobias tales como *Clostridium difficile*, *Peptococcus spp* y *Peptostreptococcus spp* también son sensibles a Vancomicina.⁶

En la tabla 1 se presentan los microorganismos sensibles así como las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) y concentraciones mínimas bactericidas (CMB) de Vancomicina frente a estos microorganismos *in vitro*.

Tabla 1. Concentración mínima inhibitoria de Vancomicina frente a diferentes microorganismos

Microorganismo	CMI (µg/mL)	CMB (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.15 - 0.18	1.56 - 6.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.3 - 1.5	1 - 100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.15 - 2.5	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.3 - 2.5	100
<i>Streptococcus viridans</i>	0.3 - 1.25	0.31 - 50
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.3 - 2.5	-
<i>Clostridium spp</i>	< 1.0	0.78 > 10
<i>Bacillus anthracis</i>	0.3 - 2.5	0.78 > 10
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.5 - 5.0	-

CMI: Concentración mínima inhibitoria, CMB: Concentración mínima bactericida.

2.1.2. PRESENTACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE VANCOMICINA

El clorhidrato de Vancomicina se distribuye comercialmente para uso intravenoso en forma de polvo estéril para solución de 1 g y 500 mg. Se debe diluir y administrar por vía intravenosa lenta en un lapso de 60min.

Los esquemas convencionales de dosificación suelen consistir en:³⁸

- 30 mg/kg/d o 15 mg/kg/12 h en adultos
- 10 mg/kg/6 h en niños
- Neonatos < a 1 semana 15 mg/kg/12 h
- 1-4 semanas 10 mg/kg/6 h

2.1.3. FARMACOCINÉTICA^{8-11,33}

Los parámetros farmacocinéticos de la Vancomicina se presentan en la tabla 2.³³

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos en adultos sanos

Parametro	Rango
Dosis (mg/kg)	15
Cmax (µg/mL)	20-40
Cmin(µg/mL)	5-10
Distribución	
t _{1/2} α	8 -10 min
t _{1/2} β	1.5-3 horas
Vd (L/Kg)	0.4-0.9
Unión a proteínas (%)	30-60
Eliminación	
t _{1/2}	3-9 horas
Cl total (mL/min)	94.5±15
Cl renal (mL/min)	76.4±13.2
U (%)orina en 24 horas	80-90

Absorción: La Vancomicina no se absorbe por vía oral y por tanto la única vía útil de administración es la intravenosa. No se recomienda su administración por vía intramuscular, ya que causa eritemas localizados e inflamación. Los valores de concentración máxima y el área bajo la curva después de su administración por esta vía, indican que el fármaco sigue una cinética lineal, es decir, los niveles plasmáticos aumentan proporcionalmente con la dosis.

Distribución: La cinética de este fármaco se ha descrito con un modelo tricompartmental, en ocasiones bicompartimental. En el estado estacionario, el volumen de distribución de Vancomicina es de 0.4-0.9 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es de 30-60 %.

La Vancomicina atraviesa ligeramente la barrera hematoencefálica, especialmente cuando las meninges están inflamadas, de manera que tras su administración sistémica se alcanzan concentraciones terapéuticas del antibiótico en líquido cefalorraquídeo. Ello hace que, transcurridas 48 horas de inicio del tratamiento, se produzca ligera mejoría que reduce la inflamación y provoca la disminución de las concentraciones alcanzadas en donde inicialmente, especialmente si simultáneamente se ha iniciado la administración de dexametasona que reduce la respuesta inflamatoria.

Metabolismo/excreción: La excreción se lleva a cabo por filtración glomerular, excretándose en orina un 80-90 % de la dosis administrada. La vida media de eliminación es de aproximadamente 6 horas, sin embargo, existe una amplia variabilidad interindividual en este parámetro. Así, se estima que en adultos con función renal estable, la vida media oscila entre 3 y 9 horas. Es por ello que, dependiendo de la vida media de eliminación, el estado estacionario (equilibrio farmacocinético) se alcance entre los 1 y 2 días. En casos de anuria la vida media se prolonga a 7.5 días. En la depuración total de la Vancomicina existe una correlación lineal con la

depuración de la creatinina.^{28,32} No se elimina por hemodiálisis, tampoco por diálisis peritoneal, aunque la hemodiafiltración continúa consigue eliminar una considerable cantidad de Vancomicina. Sufre un metabolismo hepático menor al 10 %.

2.1.4. FARMACODINAMIA^{13,15,17,18}

Existen 2 tipos de antimicrobianos: aquellos que inducen muerte bacteriana, dependiente de la concentración alcanzada del fármaco sobre la CMI (aminoglucósidos y fluoroquinolonas) Figura 3 y los que producen muerte de las bacterias dependiendo del tiempo que se mantenga el fármaco sobre la CMI (β -lactámicos y glicopéptidos) Figura 4, la Vancomicina se encuentra entre estos últimos.

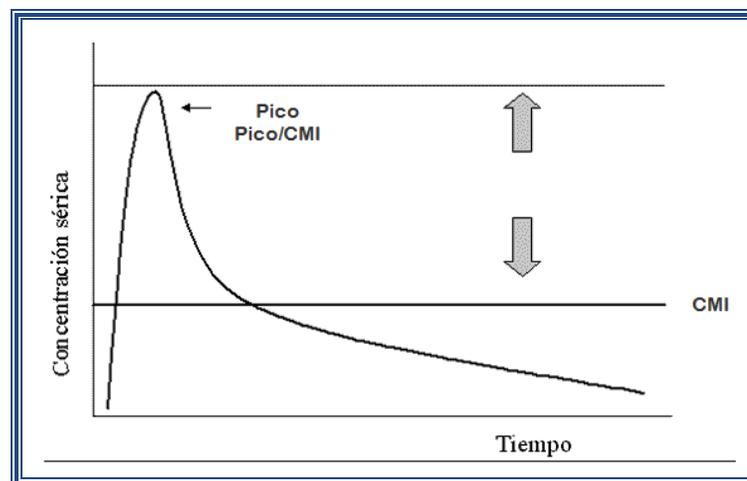


Figura 3. Muerte bacteriana dependiente de concentración

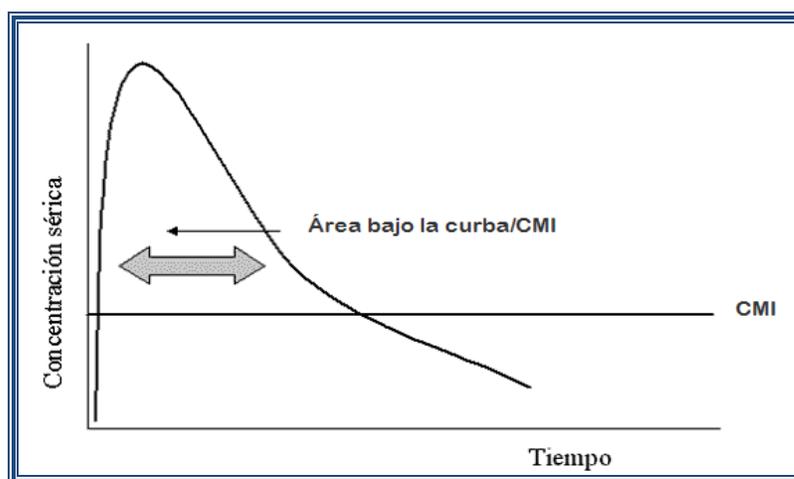


Figura 4. Muerte bacteriana dependiente de tiempo

Considerando que su efecto es tiempo dependiente, para de mantener su eficacia y evitar la resistencia microbiana, los niveles plasmáticos de este fármaco deben mantenerse encima de la CMI durante el intervalo de dosificación.

Aún cuando se conoce la CMI de la Vancomicina *in vitro* (Tabla 1), existe controversia en cuanto a la concentración mínima efectiva *in vivo*. Birak et al¹⁷ proponen que la concentración mínima en el estado estacionario, entre 5 y 10 mg/L aseguran la efectividad del tratamiento, ya que las concentraciones plasmáticas serán 10 a 20 veces superiores a la CMI de la mayoría de los microorganismos susceptibles al fármaco *in vitro*. Sin embargo, en una revisión del uso de vancomicina en Escocia se llegó a la conclusión de que las concentraciones de 5 mg/L podrían ser potencialmente subterapéuticas y con ello se incrementaría el riesgo de resistencia. En este año se publicó una declaración conjunta de la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y de la Sociedad Farmacéutica de Enfermedades Infecciosas,¹⁸ en la cual se establece que la concentración mínima de vancomicina en plasma deberá ser mayor a 10 mg/L para evitar

resistencia. En él se indica también que para aquellos patógenos cuya CMI es de 1 mg/L, la concentración mínima en plasma debería ser al menos de 15 mg/L. Los autores recomendaron realizar estudios clínicos controlados y con ello establecer la relación entre los niveles plasmáticos y eficacia/resistencia de este antibiótico.

Efectos adversos: El más importante de sus efectos adversos son los que se relacionan con la perfusión intravenosa llamado *Síndrome de Hombre Rojo*; que se caracteriza por acaloramiento y/o erupción eritematosa en la cara, tronco superior, espalda y extremidades superiores y que puede ocurrir en presencia o en ausencia de hipotensión.

La disfunción auditiva es frecuente pero no permanente, la ototoxicidad depende de las concentraciones excesivas en plasma. La nefrotoxicidad antes asociada a la pureza del fármaco, es un efecto adverso raro. Es importante el uso de dosis apropiadas, la medición de la concentración plasmática y el monitoreo de la función renal, en la administración conjunta de otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos, como aminoglucósidos o en sujetos con deficiente función renal, pueden hacer que estos efectos adversos se manifiesten con mayor severidad.

2.2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso central está formado por el cerebro y la médula espinal, como se muestra en la Figura 5. En él residen todas las funciones superiores del ser humano, tanto las cognitivas como las emocionales. Está protegido en su parte superior por el cráneo y en parte inferior por la columna vertebral.

- Encéfalo
 - Cerebro
 - Cerebelo
 - Tronco del encéfalo
- Médula espinal

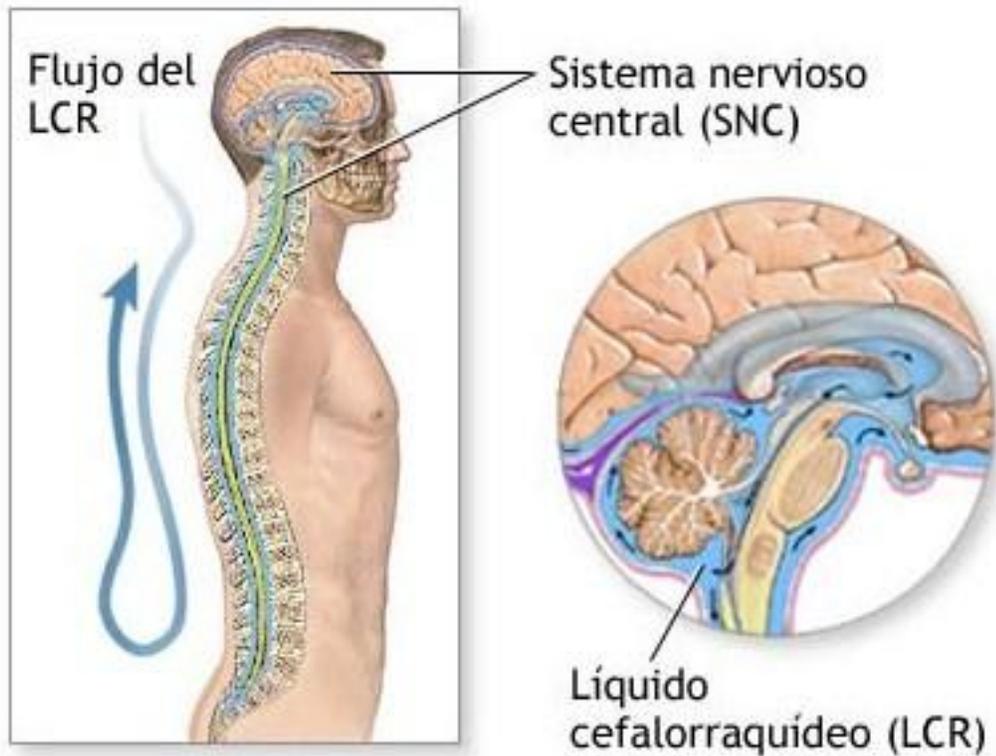


Figura 5. Sistema Nervioso Central

El encéfalo y médula espinal están protegidos a su vez por tres membranas duramadre (membrana externa), aracnoides (membrana intermedia), y piamadre (membrana interna), denominadas genéricamente meninges, Figura 6.

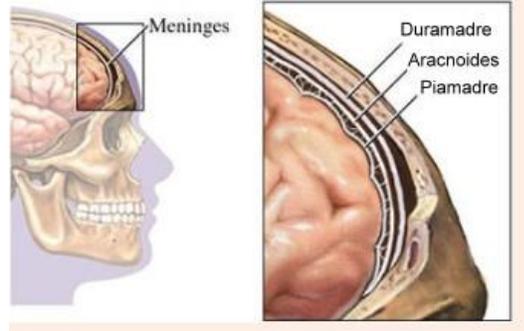


Figura 6. Membranas protectoras del encéfalo y médula espinal

2.2.2. INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM POSITIVAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las infecciones agudas constituyen uno de los problemas más importantes en la práctica clínica. La meningitis bacteriana es la forma más frecuente de infección intracraneal. Los agentes patógenos que a menudo causan meningitis son *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* del grupo B coagulasa negativa. Estos colonizan inicialmente la nasofaringe uniéndose a las células del epitelio, siendo transportadas a través de la célula epitelial por vacuolas de la pared membranosa hacia el espacio intravascular, accediendo de esta forma al torrente sanguíneo, eludiendo la fagocitosis de los neutrófilos pueden llegar al plexo coroideo y permitiendo a la bacteria el acceso al líquido cefalorraquídeo. El *Staphylococcus aureus* al igual que el *Staphylococcus* coagulasa negativo son los que comúnmente provocan enfermedades infecciosas, particularmente en pacientes en quienes se han instalado sondas, catéteres o cánulas o bien después de una intervención neuroquirúrgica. Las alteraciones típicas por una infección bacteriana son: leucocitos en predominio de neutrófilos >100 cel/ μ L, aumento de la temperatura corporal y decremento de la concentración de la glucosa sérica <40 mg/100 mL.

2.3. MONITOREO TERAPÉUTICO

El monitoreo terapéutico de fármacos se define como un proceso de control terapéutico, basado en la medida de las concentraciones del fármaco en fluidos biológicos, siendo el objetivo fundamental la individualización de la posología de los fármacos, en los que existe una relación directa entre la concentración y la respuesta.¹⁹

Tras la administración de una determinada dosis de un fármaco la respuesta es variable de un individuo a otro, observándose en estos un efecto terapéutico, ineficiencia e incluso toxicidad. Esta variabilidad interindividual es debida a factores que influyen entre la dosis administrada y la intensidad del efecto terapéutico, dichos factores son: farmacocinéticos y farmacodinámicos, los primeros incluyen la administración, absorción, distribución y eliminación del fármaco, los farmacodinámicos dependen del acceso del fármaco al sitio de acción,²⁰ otro factor a considerar, es el proceso patológico sobre todo en pacientes críticos, sumado a la administración simultánea de múltiples fármacos y a las posibles interacciones.⁴

Por lo anterior se denomina monitorización terapéutica al proceso de utilizar datos de concentraciones séricas de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en los pacientes, para minimizar la toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo en un menor tiempo, estableciendo un régimen posológico más adecuado para cada paciente.²¹

Esta práctica de monitoreo terapéutico se aplica principalmente a los siguientes casos:

- Fármacos con un índice terapéutico estrecho, donde existe una relación cercana entre la concentración efectiva y la concentración tóxica.
- Gran variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos.
- El efecto terapéutico no se alcanza fácilmente, o se trata de evitar ciertos efectos adversos en el caso de antibióticos, como la ototoxicidad, nefrotoxicidad y la resistencia microbiana.

2.3.1. MONITOREO TERAPÉUTICO DE VANCOMICINA

El efecto farmacológico que presentan los antimicrobianos (eficacia, toxicidad) es difícil de evaluar, ya que de las CMI y a la administración concomitante de fármacos potencialmente ototóxicos y nefrotóxicos. Son los estudios clínicos y los informes microbiológicos los que indican en muchos casos la evaluación del tratamiento antimicrobiano, por lo que se debe contemplar la implementación del monitoreo terapéutico de los antibióticos como la Vancomicina.

La Vancomicina en un principio se monitoreaba por la nefrotoxicidad que presentaban los pacientes que es dependiente de la dosis, debido a su pureza, ahora esto es descartado por los métodos de extracción y purificación. En la actualidad es importante monitorear las concentraciones plasmáticas de la Vancomicina para evitar potenciar el efecto nefrotóxico y ototóxico de otros fármacos administrados conjuntamente.

La razón más importante del monitoreo de la Vancomicina es debido a que presenta una concentración independiente y un tiempo dependiente para tener de 10 a 20 veces superior la CMI (Figura 4 y 5) para la mayoría de los microorganismos susceptibles al fármaco, de manera tal que el tiempo durante el cual las concentraciones en plasma de la Vancomicina (5 a 10 $\mu\text{g/mL}$) excedan la CMI, se considera el mayor indicador para una respuesta terapéutica favorable para la Vancomicina, sobre todo cuando está indicado como último recurso terapéutico para el tratamiento en pacientes alérgicos a penicilinas y/o que exista resistencia microbiana a la penicilinas y cefalosporinas

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

3.1. REACTIVOS

Agua grado HPLC, Acetonitrilo HPLC JT. Baker, Metanol HPLC JT. Baker G06C06, Fosfato monobásico de potasio RA JT. Baker E35C09, Fosfato dibásico de potasio RA JT. Baker X34C20, Nitrógeno industrial INFRA.

3.1.1 ESTANDAR SECUNDARIO

Clorhidrato de Vancomicina, donado por Laboratorios PISA SA de CV.

3.1.2 MATERIAL BIOLÓGICO

Plasma Humano, donado por la unidad de hematología del hospital MEDICA SUR.

3.2. EQUIPO

Balanza Analítica Sartorius, Sistema Desionizador de agua Milli-Q System-Water, Ultrasonido Fisher Scientific, Potenciómetro ThermoOrion, Centrífuga eppendorf, Vortex GENIE-2, Baño de agua LAB-LINE, Manifold System SUPELCO, Sistema cromatográfico Shimadzu que consta de: Bomba Mod. LC 10AT, Controlador de sistema Mod. SCL-10A, Detector UV-VIS Mod. SPD-10AV, Autoinyector Mod. SIL-10A.

3.3. CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

Columna LiChrosorb 100 RP-18 (4.0 X 250.0) mm, 5 μ m, Precolumna Phenomenex® C₁₈ (4.0 X 3.0) mm, Fase móvil: solución amortiguadora de fosfatos 50 mM (pH 5 \pm 0.05)-acetonitrilo (9:1 V/V), Velocidad de flujo: 1.0 mL/min, Temperatura: ambiente, Volumen de inyección: 100 μ L, Longitud de onda: 220 nm

18

3.4. PREPARACIÓN DE REACTIVOS

3.4.1. SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS 5 mM (pH 5.0)

Se pesaron con exactitud 3.3916 g de fosfato monobásico de potasio (KH₂PO₄) y 0.0480 g de fosfato dibásico de potasio (K₂HPO₄), transfiriéndolos cuantitativamente a un matraz volumétrico de 500 mL. Se filtró la solución a través de una membrana de 0.45 μ m.

3.4.2. FASE MÓVIL

Solución Amortiguadora de Fosfatos-ACN (9:1 v/v); para 100 mL:

Se midieron por separado y con la misma probeta, 90 mL de la solución amortiguadora de fosfatos y 10 mL de acetonitrilo HPLC, agregando siempre el buffer de fosfatos al ACN, homogeneizando posteriormente. La solución se desgasificó en ultrasonido por 20 minutos sin vacío.

19

3.4.3. SOLUCIÓN DE ELUCIÓN

Solución amortiguadora de fosfatos: ACN (50/50 v/v) para 50 mL:

Se midieron por separado con probeta 25 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 5.0 y 25 mL de ACN HPLC y se mezcló.

3.4.4. SOLUCIÓN PATRÓN DE VANCOMICINA (400 µg/mL)

Se pesó con exactitud el equivalente a 10 mg de vancomicina base seca y se transfirió cuantitativamente a un matraz de 25 mL, se disolvió y se llevó al volumen con fase móvil.

3.4.5. SOLUCIÓN PATRÓN DE VANCOMICINA (100 µg/mL)

Se transfirió cuantitativamente con pipeta automática la cantidad de 2 500 µL de la solución patrón de Vancomicina de 400 µg/mL a un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó a volumen con fase móvil.

3.4.6. SOLUCIÓN PARA ADECUABILIDAD DE SISTEMA

Se transfirieron cuantitativamente con pipeta automática 2500 µL de la solución de Vancomicina de 100 µg/mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevo a volumen con fase móvil, la concentración de esta solución es de 25 µg/mL.

3.4.7. CURVA DE CALIBRACIÓN

A partir la solución patrón de vancomicina de 400 µg/mL se preparó una curva de calibración en el rango de 6 a 50 µg/mL en fase móvil y de 3 a 25 µg/mL en plasma. En la Tablas 3 y 4 se presenta la preparación de las diferentes soluciones de la curva de calibración.

Tabla 3. Curva de calibración de vancomicina en fase móvil

Matraz	Alícuotas de solución de vancomicina (µL)	Solución de vancomicina para tomar alícuotas (µg/mL)	Volumen final en fase móvil (mL)	Concentración de vancomicina (µg/mL)
1	1250	400	10	50
2	900	400	10	36
3	750	400	10	30
4	5000	50	10	25
5	5000	30	10	15
6	2400	25	10	6

Tabla 4. Curva de calibración de vancomicina en plasma

Matraz	Alícuotas de solución de vancomicina (µL)	Solución de vancomicina para tomar alícuotas (µg/mL)	Volumen final en plasma (mL)	Concentración de vancomicina (µg/mL)
1	625	400	10	25
2	225	400	5	18
3	375	400	10	15
4	2500	25	5	12.5
5	2500	15	5	7.5
6	150	100	5	3

3.4.8. PUNTOS CONTROL DE VANCOMICINA

Se prepararon los puntos control alto, medio y bajo en fase móvil y plasma partiendo de las soluciones de 100 y 400 µg/mL de vancomicina. Ello se muestra en las Tablas 5 y 6, respectivamente.

Tabla 5. Puntos control de vancomicina en fase móvil

Matraz	Alícuotas de solución de vancomicina (µL)	Solución de vancomicina para tomar alícuotas (µg/mL)	Volumen final en fase móvil (mL)	Concentración de vancomicina (µg/mL)
1	1 100	400	10	44
2	2 000	100	10	20
3	800	100	10	8

Tabla 6. Puntos control de vancomicina en plasma

Matraz	Alícuotas de solución de vancomicina (µL)	Solución de vancomicina para tomar alícuotas (µg/mL)	Volumen final en plasma (mL)	Concentración de vancomicina (µg/mL)
1	550	400	10	22
2	1000	100	10	10
3	400	100	10	3

3.4.9. PROCESO DE EXTRACCIÓN

El proceso de extracción de vancomicina del plasma se llevó a cabo como se describe a continuación: En un tubo eppendorf que contenía 0.5 mL de plasma, se adicionaron 0.5 mL de agua destilada y se agitó en vortex durante 10 seg . Luego la muestra se pasó lentamente a través de un cartucho de extracción Sep-Pak, previamente acondicionado con metanol y H₂O, y se lavó con 1.5 mL de agua. La vancomicina se eluyó del cartucho con 300µL de solución de fosfatos pH 5.0-acetonitrilo (5:5), se evaporó a sequedad en baño de agua a 45 °C, bajo una corriente de N₂, se reconstituyó en 250 µL de de fosfatos-acetonitrilo (9:1) y se inyectaron 100 µL al cromatógrafo. En la Figura 7 se resume el proceso utilizado.

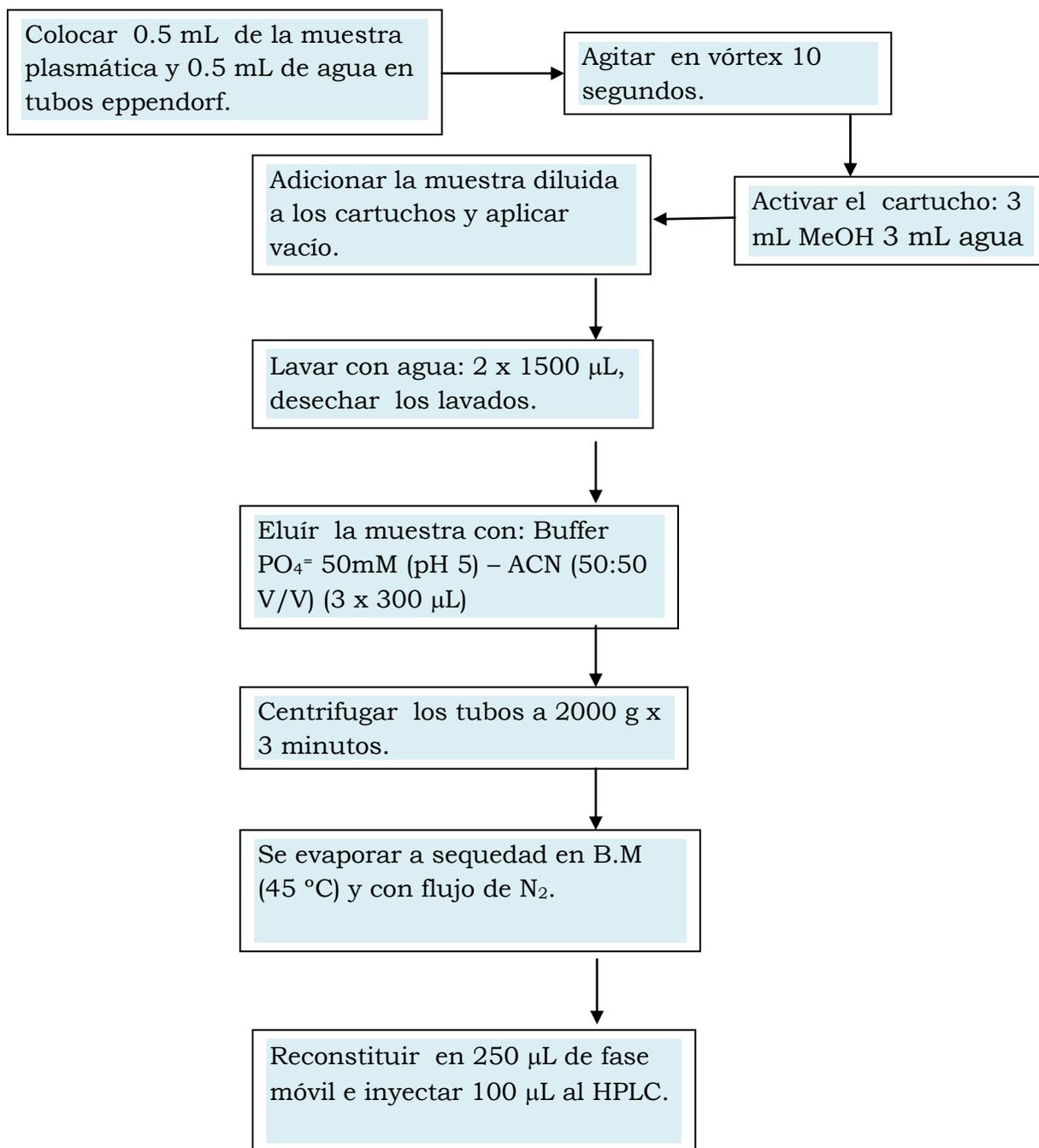


Figura 7. Diagrama de flujo de la extracción en fase sólida

3.5. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALITICO

Considerando que ya se contaba con un método para la cuantificación de Vancomicina en plasma por CLAR, se llevó a cabo una revalidación parcial. Los parámetros a evaluar fueron: Linealidad, Precisión, Exactitud y Recobro.

3.5.1. LINEALIDAD

Para evaluar la linealidad, se prepararon tres curvas de calibración independientes, en el rango de concentración de 3 a 25 $\mu\text{g/mL}$. De acuerdo a lo descrito en la Tabla 3, se calculó la pendiente, el intercepto y el coeficiente de correlación.

Criterios de aceptación: El coeficiente de correlación debe ser mayor o igual a 0.98. La desviación relativa (% DER) en cada nivel de concentración deberá ser menor o igual que el 15%, excepto para el valor más bajo, que puede ser hasta del 20%.

3.5.2. PRECISIÓN: REPETIBILIDAD

Para la determinación de la repetibilidad, se analizaron en un día y por quintuplicado los puntos control, bajo, medio y alto, (4, 10 y 22 $\mu\text{g/mL}$). Los valores de respuesta se interpolaron en la curva de calibración y se calculó la concentración recuperada. Para cada nivel se determinó el promedio, la desviación estándar, la desviación absoluta y el coeficiente de variación.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación no debe ser mayor al 15%.

3.5.3. PRECISIÓN: REPRODUCIBILIDAD

La determinación de reproducibilidad se llevó a cabo preparando por quintuplicado en tres días diferentes, los puntos control, bajo, medio y alto, (4, 10 y 22 µg/mL). Los valores de respuesta se interpolaron en una curva de calibración preparada el mismo día y se calculó la concentración recuperada. Para cada nivel se determinó el promedio, la desviación estándar, la desviación absoluta y el coeficiente de variación.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación no debe ser mayor al 15 %.

3.5.4. EXACTITUD

A partir de los datos de repetibilidad y reproducibilidad se determinó la desviación estándar relativa (DER) de cada nivel de concentración conocida (baja, media y alta), empleando la siguiente relación matemática:

$$\% \text{ DER} = \frac{(\text{Conc. Nominal} - \text{Conc. Obtenida})}{\text{Conc. Nominal}} \times 100$$

Criterio de aceptación: El % de Desviación relativa para cada réplica debe ser menor al 20 % en el punto más bajo y menor al 15 % en los otros dos puntos.

3.5.5. RECUPERACIÓN ABSOLUTA

Se analizaron por quintuplicado los puntos control de Vancomicina en plasma (bajo, medio y alto), y se compararon con soluciones de Vancomicina en fase móvil a concentraciones equivalentes. Se calculó el promedio del porcentaje de recobro para cada nivel de concentración empleando la siguiente ecuación:

$$\text{Recobro absoluto} = \frac{\text{Respuesta de la muestra}}{\text{Respuesta de la solución}} \times 100$$

Criterio de aceptación: El porcentaje de recobro no debe ser del 100 %, pero debe ser reproducible en los diferentes niveles de concentración.

3.5.6. ESTUDIO DE MONITOREO TERAPÉUTICO EN PACIENTES DE TERAPIA INTENSIVA DEL INNN

Se llevó a cabo un estudio clínico, prospectivo, analítico en pacientes bajo tratamiento con Vancomicina. En el estudio participaron 15 pacientes, en un periodo comprendido entre marzo a agosto del 2009. La población comprendía ambos géneros (hombres n=10, mujeres n=5), hospitalizados bajo tratamiento con el fármaco por un periodo mayor a 36 h, como profiláctico o en tratamiento postoperatorio, con catéter central.

Para el análisis se concentraron en la hoja de monitoreo (ver el Anexo I), los datos provenientes del expediente como son los antropométricos, demográficos, clínicos y terapéuticos, como se indica a continuación:

Parámetros antropométricos y demográficos: género, edad, peso, talla, índice de masa corporal.

Datos clínicos: Diagnóstico de ingreso a la unidad de terapia intensiva, comorbilidad y temperatura.

Parámetros analíticos: Cultivos realizados, microorganismos aislados, sensibilidad del microorganismo frente a la Vancomicina, parámetros hematológicos, leucocitos, neutrófilos y parámetros bioquímicos como transaminasas y creatinina sérica.

Farmacoterapia concomitante: Fármacos administrados conjuntamente con la Vancomicina.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS Y ANALISIS

4.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE VANCOMICINA EN PLASMA

En la Figura 8, se observa un típico cromatograma de blanco de plasma por el método analítico. La Figura 9 presenta un cromatograma típico de Vancomicina en plasma al utilizar el método por CLAR, con un tiempo de retención aproximado de 7 min.

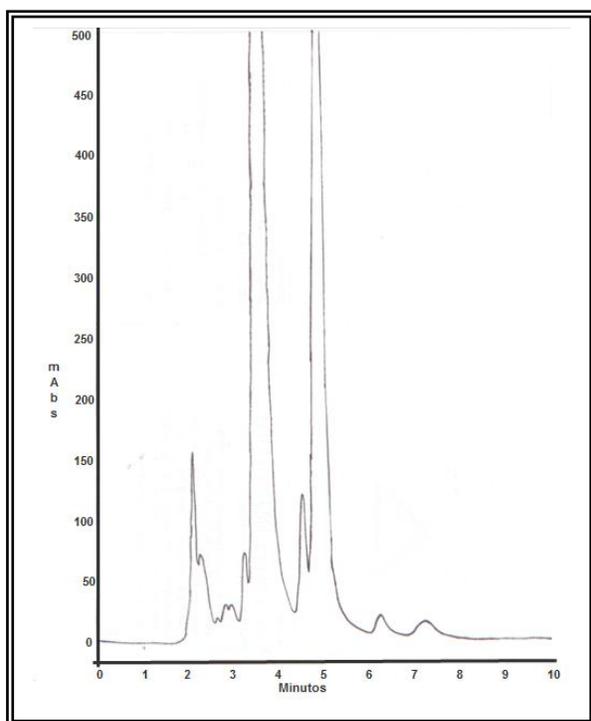


Figura 8. Cromatograma de blanco de plasma tratado por el método analítico

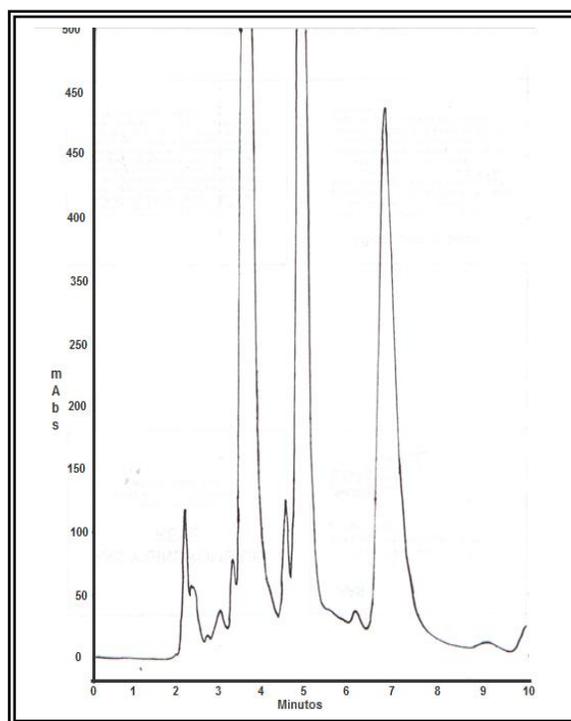


Figura 9. Cromatograma de muestra de plasma tratado con Vancomicina

4.1.1. LINEALIDAD DEL MÉTODO

En la Tabla 7 se presentan los resultados de linealidad del método. En ella se puede observar que el coeficiente de correlación fue mayor a 0.99 y el % CV menor al 15, para cada nivel de concentración.

Tabla 7. Resultados de Linealidad del método

VNC µg/mL	Áreas			Promedio	%CV
3	1098669	908359	1023514	1010181	9.4887
7.5	2694040	2699226	2297633	2563633	8.9863
12.5	3554401	3827535	3680968	3687635	3.7066
15	4077501	4567693	4422597	4322597	5.6701
18	5378259	5298887	5635573	5437573	3.2368
25	7050885	7398687	6814786	7088119	4.1439
m=	265393.81	285499.24	271524.34	274139.10	
b=	392809.47	262491.40	296933.27	317411.78	
r=	0.9939	0.9971	0.9936	0.9952	
r²=	0.9878	0.9942	0.9873	0.9952	

4.1.2. EXACTITUD DE LA CURVA DE LINEALIDAD.

De los resultados que se presentan en la Tabla 8, se puede observar que en todas las concentraciones, la DER fue menor al 15 %, lo que demuestra que el método es exacto.

Tabla 8. Concentración recuperada de Vancomicina

VNC µg/mL	Concentración recuperada			Promedio	%CV	%DER
	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
3	2.91	2.22	2.64	2.59	13.37	12.30
7.5	8.67	8.69	7.24	8.20	10.15	11.54
12.5	11.78	12.77	12.24	12.27	4.03	2.04
15	13.67	15.45	14.92	14.68	6.20	4.15
18	18.37	18.09	19.30	18.59	3.42	2.96
25	24.42	25.67	23.93	24.67	3.65	1.60

4.1.3. PRECISIÓN

4.1.3.1. REPETIBILIDAD Y EXACTITUD DEL MÉTODO ANALÍTICO

En la Tabla 9 se muestran los datos de repetibilidad. En ella se observa que el método es repetible, ya que el coeficiente de variación fue menor al 15 % y exacto, ya que la DER en cada nivel de concentración fue menor al 15 %.

Tabla 9. Repetibilidad y exactitud del método analítico

VNC µg/mL	Concentración recuperada			Promedio	%CV	%DER
	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
3	2.91	2.22	2.64	2.59	13.37	12.30
7.5	8.67	8.69	7.24	8.20	10.15	11.54
12.5	11.78	12.77	12.24	12.27	4.03	2.04
15	13.67	15.45	14.92	14.68	6.20	4.15
18	18.37	18.09	19.30	18.59	3.42	2.96
25	24.42	25.67	23.93	24.67	3.65	1.60

4.1.3.2. REPRODUCIBILIDAD INTRALABORATORIO

En la Tabla 10 se muestran los datos de reproducibilidad. En ella se observa que el método es reproducible, ya que el coeficiente de variación fue menor al 15 % y exacto ya que la DER en cada nivel de concentración fue menor al 15 %.

Tabla 10. Reproducibilidad entre días y exactitud del método analítico

Día		Concentración recuperada de VNC µg/mL		
		4	10	22
1	CONCENTRACIÓN OBTENIDA	3.83	10.94	22.31
		3.49	11.36	24.04
		3.49	11.58	21.51
		3.77	11.84	21.45
		3.32	11.76	23.92
	Promedio	3.58	11.49	22.64
	DE	0.21	0.36	1.26
% CV	5.96	3.14	5.59	
2	CONCENTRACIÓN OBTENIDA	3.31	9.26	21.31
		3.89	10.55	24.04
		3.61	10.99	23.24
		3.47	10.19	22.87
		3.89	10.68	23.76
	Promedio	3.63	10.33	23.04
	DE	0.26	0.67	1.07
% CV	7.06	6.44	4.64	
3	CONCENTRACIÓN OBTENIDA	3.88	10.97	20.75
		3.31	10.71	22.86
		3.5	10.94	23.87
		3.46	10.87	21.86
		3.38	10.89	18.9
	Promedio	3.50	10.87	21.64
	DE	0.22	0.10	1.92
% CV	6.32	0.93	8.89	
RESULTADOS GLOBALES	Promedio	3.57	10.90	22.45
	DE	0.22	0.64	1.49
	% CV	6.18	5.86	6.63
	Exactitud % DER	10.67	9.02	2.03

4.1.4. RECOBRO ABSOLUTO

Como se puede observar en la Tabla 11, el porcentaje de recobro absoluto fue constante para los niveles de concentración de Vancomicina establecidos.

Tabla 11. Recobro absoluto (%)

Vancomicina µg/mL	Primer Día		Recobro	Segundo Día		Recobro
	Área			Área		
	Sistema	Método		Sistema	Método	
4	1968392	1304626	62.48	1758277	1185596	62.88
	1922312	1155654		1772189	1105552	
	1917762	1203948		1806231	1106144	
	1936202	1193945		1789369	1172793	
	1907319	1172654		1836674	1066381	
Promedio	1930397	1206165		1792548	1127293	
10	5143655	3164195	61.19	4933054	2865448	61.22
	5197464	3097072		4951153	2963286	
	5157542	3156394		4903394	3016797	
	4950294	3139088		4938478	3077417	
	5133604	3144666		4933143	3059273	
Promedio	5116512	3130851		4931844	3019167	
25	9792843	5732094	63.00	9189904	5550236	61.02
	9791115	6287017		9196886	5957088	
	9791893	6551581		9087535	5361408	
	9753536	6023094		9014191	5345924	
	9663556	5247194		9018092	5930181	
Promedio	9758588.6	6148446.5		9101322	5553664	
	Promedio parcial		62.22	Promedio parcial		61.70
Promedio Global						61.97

4.2. MONITOREO TERAPÉUTICO DE VANCOMICINA

En la Tabla 12 se muestran las características antropométricas (peso y talla) y demográficas (edad y sexo) de los 15 pacientes que formaron parte del estudio. En ella se puede observar que la edad osciló entre 17 a 68 años, con una media de 41 ± 10 años: El peso corporal fue muy variable, fluctuando entre los 50 a 150 kg con una media de 78.06 ± 13.02 Kg, y una talla de promedio de 166 ± 6 cm, En relación al índice de masa corporal (IMC), este osciló entre 20.52 - 48.42 Kg/m². La mayoría de ellos presentaba obesidad leve y uno de ellos obesidad severa.

Tabla 12. Características antropométricas y demográficas de los pacientes

Paciente	Sexo F/M	Edad (años)	Peso (Kg)	Talla (Cm)	IMC Kg/m ²
1-89 611	F	33	65	178	20.52
2-154 700	F	32	50	150	22.22
3-164 237	M	32	70	160	27.34
4-170 467	M	51	80	178	25.25
5-176 007†	F	19	69	154	29.09
6-186 498	M	64	75	170	25.95
7-189 647	F	17	60	155	24.97
8-190 039†	M	34	75	160	29.30
9-190 106	F	61	69	155	28.72
10-191 455†	M	26	70	170	24.22
11-192 060	M	28	68	169	23.81
12-192 800	M	68	75	170	25.95
13-193 137	M	35	85	172	28.73
14-193 201	M	53	150	176	48.42
15-194 419	M	68	110	180	33.95

†Finados. IMC 20-24.9 Kg/m².

En la Tabla 13 se puede observar la variabilidad en el diagnóstico clínico de los pacientes monitoreados.

Tabla 13. Principales diagnósticos de los pacientes monitoreados con Vancomicina

Paciente	Diagnostico principal	Diagnostico secundario
1-89 611	Epilepsia mixta tónico clónico generalizada	Lobotomía del temporal izquierdo
2-154 700	Meningioma parietal derecha	Meningioma recidivante derecha
3-164 237	Estado epiléptico, osteomielitis	Esclerosis mesial temporal
4-170 467	Fistula del lcr de fosa anterior	
5-176 007†	Plexo braquial papiloma de plexo coroide	
6-186 498	Aneurisma residual	Neurocisticercosis, Edema pulmonar agudo
7-189 647	Hemorragia parenquimatosa	
8-190 039†	Estado epiléptico parcial complejo	
9-190 106	Síndrome cefalálgico	Hidrocefalia
10-191 455†	Síndrome de hipertensión endocraneana	
11-192 060	Craneofaringioma	
12-192 800	Evento vascular cerebral hemorrágico	Craneotomía de fosa posterior
13-193 137	EVC hemorrágico	Aneurisma arteria calloso marginal
14-193 201	Encefalitis	Neuroinfección
15-194 419	EVC isquémico en arteria cerebral media derecha	Traqueotomía

En la Tabla 14 se muestran las causas del proceso infeccioso, debido a su estado patológico o derivado de sus estancia en el INNN. Se observa también el cambio de temperatura corporal de 37.4 ± 0.2 , debido al tipo de infección, o al estado de estrés del paciente, se muestran la alteración de los neutrófilos debido a la infección. Dado que en todos ellos los valores están arriba del rango de valores normales de laboratorio (50–70 %), ello indica que todos ellos cursaron con una infección.

Tabla 14. Comorbilidad y complicaciones presentados por los pacientes en la unidad de terapia intensiva del INNN

Paciente	Causa del proceso infeccioso	Temperatura Corporal °C	Neutrófilos %
1-89 611	Lavado quirúrgico y retiro de colgajo óseo, infección en duramadre por <i>S. aureus</i> y <i>S. coagulasa negativa</i>	38.0	79.30
2-154 700	Meningitis por neumococo por <i>S. pneumoniae</i>	37.6	94.90
3-164 237	Lavado quirúrgico, infección en herida quirúrgica por <i>S. aureus</i> y <i>S. coagulasa negativa</i>	37.6	52.50
4-170 467	Retiro de válvula, infección de sitio de catéter, <i>Staphylococcus ssp</i>	37.3	68.00
5-176 007†	Hemorragia intraventricular, infección de LCR, <i>Enterococcus sp</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i>	37.2	85.90
6-186 498	Colocación de stent, neumonía nosocomial y choque séptico, <i>Staphylococcus aureus</i>	37.2	89.60
7-189 647	Irrupción ventricular tratado preoperatorio.	36.6	83.30
8-190 039†	Choque séptico, <i>Enterobacter sp</i> , <i>S. coagulasa negativa</i>	37.8	91.80
9-190 106	Clipaje de aneurisma del segmento oftálmico, <i>S. coagulasa negativa</i> , <i>Klebsiella sp</i>	38.0	76.39
10-191 455†	Absceso cerebral, <i>Klebsiella sp</i> , <i>Pseudomona sp</i> , <i>S. coagulasa negativa</i>	37.2	91.20
11-192 060	Neumonía nosocomial, <i>S. aureus</i> .	37.2	75.00
12-192 800	Neumonía nosocomial, <i>Candida sp</i> , <i>S. aureus</i> .	37.1	83.20
13-193 137	Hemorragia subaracnoidea, <i>S. coagulasa negativa</i> , <i>Pseudomona sp</i> .	37.2	81.70
14-193 201	<i>Enterococcus sp</i> , <i>Candida sp</i> .	36.6	93.70
15-194 419	Neumonía nosocomial, <i>S. coagulasa negativa</i> , <i>Morexella catarrhalis</i>	37.3	79.2

Valor normal de Neutrófilos 54 a 62%.²⁴

Se colectaron los datos de los cultivos realizados a los pacientes. En la Tabla 15 se muestran los microorganismos aislados. En ella se puede observar la presencia de microorganismos Gram positivos. Dado que todos ellos eran sensibles a vancomicina, se justifica el tratamiento con este fármaco.

Tabla 15. Cultivos y microorganismos aislados y su sensibilidad antimicrobiana.

Paciente	Cultivos	microorganismo	Sensibilidad antimicrobiana
1-89 611	Secreción quirúrgica Hueso LCR Duramadre	<i>Staphylococcus, coagulasa negativa</i> <i>Staphylococcus, coagulasa negativa</i> <i>Staphylococcus, coagulasa negativa</i> <i>Staphylococcus, coagulasa negativa</i>	Vancomicina, rifampicina y trimetropina / sulfametoxazol
2-154 700	LCR	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vancomicina
3-164 237	Herida quirúrgica Secreción quirúrgica	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina, rifampicina Vancomicina
4-170 467	Catéter	<i>Staphylococcus sp</i>	Vancomicina, rifampicina
5-176 007†	LCR	<i>Enterococcus sp</i> <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> <i>Klebsiella neumoniae</i>	Vancomicina Vancomicina, rifampicina Vefepime, imipenem, ciprofoxacino, gentamicina y amikacina
6-186 498	Bronquial	<i>Staphylococcus aureus ss</i>	Vancomicina, rifampicina
7-189 647	Sin estudios		
8-190 039†	Bronquial Urocultivo	<i>Enterobacter sp</i> <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	Amikacina, ampicilina, cefepime, ceftacidima, fosfamida e imipenem Vancomicina, rifampicina
9-190 106	Bronquial Secreción de oído	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> <i>Klebsiella sp</i>	Vancomicina, rifampicina, nitrofurantoina Cefepime, imipenem, ciprofoxacino, gentamicina y amikacina
10-191 455†	Bronquial Herida quirúrgica	<i>Klebsiella sp</i> <i>Pseudomona sp</i> <i>Staphylococcus coagulasa a negativa</i>	Imipenem, Gentamicina y Amikacina Ciprofoxacino, Ofloxacina, Fosmicina, Vancomicina
11-192 060	Bronquial	<i>Staphylococcus aureus ss</i>	Vancomicina
12-192 800	Bronquial	<i>Candida sp</i> <i>Staphylococcus aureus ss</i>	Itraconazol Vancomicina, rifampicina
13 -193 137	Hemocultivo Catéter central Bronquial	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> <i>Pseudomona sp</i>	Vancomicina, rifampicina Vancomicina, rifampicina Piperaciclina, ceftriaxona, ceftacidima, cefepime, imipenem
14-193 201	Urocultivo Bronquial	<i>Enterococcus sp</i> <i>Candida sp</i>	Vancomicina Itraconazol
15-194 419	Bronquial	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> <i>Morexella catarrhalis</i>	Vancomicina Amoxicilina

En la Figura 10 se presenta la incidencia de los microorganismos Gram Positivos, aislados en los cultivos de los pacientes. Los estafilococos ocuparon gran parte de los microorganismos aislados, en primer lugar el *Staphylococcus coagulasa negativa*, seguido del *Staphylococcus aureus*, los cuales son los más señalados como los agentes causales de las infecciones nosocomiales, y están más relacionados con los dispositivos intravasculares y heridas. El *Staphylococcus aureus* se aisló en heridas quirúrgicas mientras que el *Staphylococcus coagulasa negativa*, fue aislado en catéteres, heridas quirúrgicas, hemocultivo y LCR.

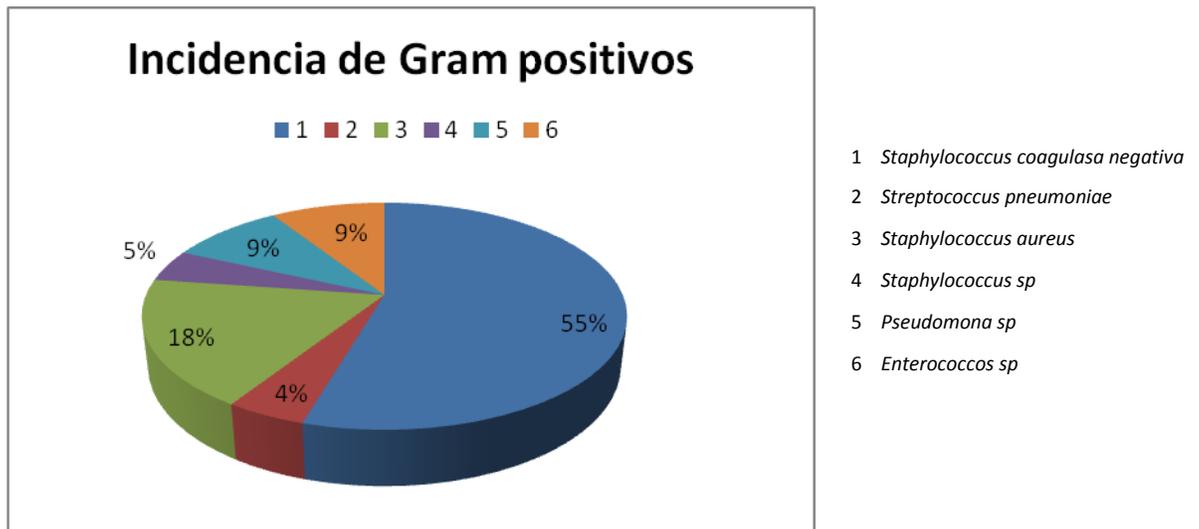


Figura 10. Incidencia de Gram positivos aislados en muestras de los pacientes

4.2.1. ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE OTROS FÁRMACOS

En la Tabla 16, se presentan los medicamentos concomitantes en el momento de la administración de vancomicina. En ella se puede observar la gran cantidad de fármacos administrados. El mayor porcentaje estuvo asociado a los antimicrobianos que representó el 25 %. Los antiinflamatorios y los analgésicos narcóticos ocuparon un 11.4 % mientras que los analgésicos esteroideos y no esteroideos representaron el 10.3 %.

Tabla 16. Relación de la administración en cada paciente

Paciente	No.	Concomitantes
1-89 611	12	Amikacina, ácido valproico, cefepime, ketorolaco, omeprazol, piperaciclina, carbamazepina, enoxaparina, paracetamol, acetazolamida, ondansetron, dorixina.
2-154 700	4	Ceftriaxona, dexametasona, omeprazol, paracetamol
3-164 237	9	Ácido valpróico, fosfomicina, ketorolaco, omeprazol, carbamazepina, fluoxetina, amitriptilina, clobazepam, ondansetron
4-170 467	8	Captopril, ceftriaxona, ceftazidima, ketorolaco, metoclopramida, omeprazol, alprazolam, diroxina
5-176 007†	13	Amikacina, buprenorfina, citicolina, dexametasona, fluconazol, itraconazol, meropenem, omeprazol, enoxaparina, salbutamol/ipatropio, gluconato de calcio, manitol,
6-186 498	13	Buprenorfina, fluconazol, furosemida, gentamicina, hidocortisona, meropenem, omeprazol, propofol, salbutamol/ipatropio, gluconato de calcio, ácido acetil salicílico, clopidrogel.
7-189 647	6	Ceftriaxona, dexametasona, ketorolaco, metoclopramida, prednisolona, paracetamol
8-190 039†	20	Amikacina, buprenorfina, cefepime, ceftriaxona, citicolina, hidrocortisona, metoclopramida, omeprazol, enoxaparina, memantina, salbutamol/ipatropio, desmopresina, gluconato de calcio, indometacina, paracetamol, levetiracetam, topiramato, difenilhidantoína, nutrición parenteral con, aminoácidos al 8.5%, lípidos al 20 % MCT/LCT, dextrosa al 50%, oligoelementos, cromo, zinc, cromo, insulina.
9-190 106	18	Amikacina, buprenorfina, cefepime, ceftriaxona, furosemida, itraconazol, milpar, nimodipino, pravastatina, omeprazol, ciprofloxacino, enoxaparina, gluconato de calcio, indometacina, paracetamol, albumina, nistatina y nutrición parenteral con aminoácidos 8.5%, lípidos 20%LCT, dextrosa al 50%, insulina, oligoelementos, multivitaminico.
10-191 455†	20	Amikacina, buprenorfina, dexametasona, furosemida, hidrocortisona, ketorolaco, meropenem, milpar, omeprazo, propofol, diazepam, bromuro de ipatropio, ciprofloxacino, enoxaparina, indometacina, midozolam, paracetamol, albumina, bumetadina, difenilhidantoína.
11-192 060	10	Bruprenorfina, cloranfenicol, furosemida, meropenem, milpar, omeprazol, salbutamol/ipatropio, gluconato de calcio, levotiroxina, paracetamol
12-192 800	26	Amikacina, buprenorfina, captopril, furosemida, hidrocortisona, isosorbida, itraconazol, metoclopramida, milpar, omeprazol, piperaciclina pravastatina, prazocina, metoprolol, ácido folínico, carbamazepina, ciprofloxacino, enoxaparina, enalapril, gluconato de calcio, clorpromacina, aciclovir, paracetamol, albumina, melox, licodeína.
13-193 137	24	Ácido valpróico, cefepime, cloranfenicol, fluconazol, gentamicina, isosorbide, milpar, nimodipino, omeprazol, amlodipino, enoxaparina, nimodepino, pravastatina, citocolina, buprenorfina, albumina, captopril, prazosina, piperaciclina, desmopresina, gluconato de calcio, indometacina, paracetamol prednisolona, indicada nutrición parenteral con: aminoácidos al 8.5%, lípidos al 20% MCT/LCT, dextrosa al 50%, oligoelementos, zinc, multivitaminico, insulina.
14-193 201	17	Buprenorfina, ceftriaxona, dexametasona, fluconazol, furosemida, ketorolaco, metoclopramida, omeprazol, pentoxifilina, amlodipino, enoxaparina, gluconato de calcio, levotiroxina, nifedipino, dorixina, haloperidol, clonixinato de lisina.
15-194 419	10	Buprenorfina, captopril, fosfomicina, itraconazol, metoprolol, omeprazol; enoxaparina, digoxina, milpar, clonixinato de lisina

En la Tabla 17 y en la Figura 11, se presentan los niveles plasmáticos de Vancomicina en el estado estacionario después de la administración de la cuarta dosis de 1g/12 h de Vancomicina (Cmin). Se puede observar la gran variabilidad interindividual, los valores promedio fueron $10.07 \pm 5.44 \mu\text{g/mL}$. No se encontraron diferencias significativas entre géneros ($10.6 \pm 5.34 \mu\text{g/mL}$ para mujeres y $9.8 \pm 4.4 \mu\text{g/mL}$ para hombres) ($t=0.2794$, $\alpha=0.05$).

De los pacientes bajo estudio, 3 de ellos presentaron valores inferiores a $5 \mu\text{g/mL}$, que es el valor mínimo recomendado, referente al patrón de sensibilidad de los microorganismos. Por ello sería recomendable ajustar la dosis.

Tabla 17. Concentración plasmática de Vancomicina en el estado estacionario en los pacientes del Unidad de terapia intensiva.

Paciente	Género	Cmin ($\mu\text{g/mL}$)
1-89 611	F	10.39
2-154 700	F	10.30
3-164 237	M	13.55
4-170 467	M	19.59
5-176 007†	F	3.84
6-186 498	M	2.19
7-189 647	F	14.20
8-190 039†	M	7.70
9-190 106	F	14.50
10-191 455†	M	5.13
11-192 060	M	7.95
12-192 800	M	18.58
13-193 137	M	3.22
14-193 201	M	6.78
15-194 419	M	13.15

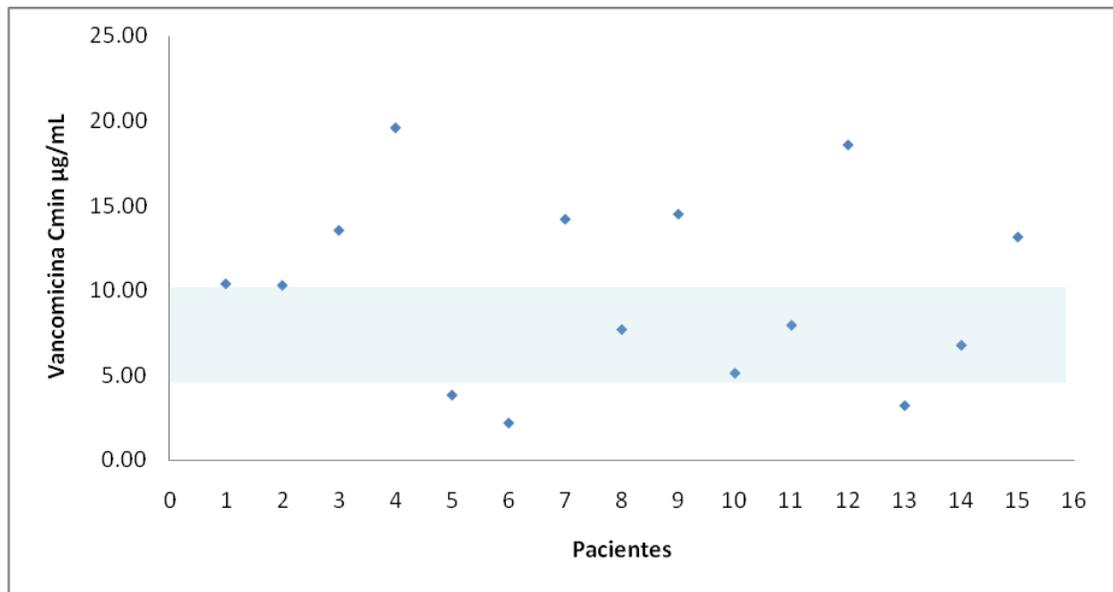


Figura 11. Niveles de Vancomicina en plasma de los pacientes de la unidad de terapia intensiva.

□ Cmin en el estado estacionario que asegura la efectividad del tratamiento de Vancomicina 5 a 10 µg/mL.

Los valores de depuración de creatinina CLCr de los pacientes, se calcularon empleando la ecuación de Crockcroft-Gault, (ecuación 1 y 2) y la depuración de la vancomicina (ecuación 3³⁶) y se muestran en la Tabla 18. En ella se puede observar que 3 de los pacientes tienen valores más altos de lo esperado (110 – 140 mL/min). Ello puede deberse a que la determinación de la creatinina sérica se ve afectada por la disminución de la masa muscular, la falta de movilidad, la enfermedad hepática y algunos fármacos, como el captopril, metoprolol, atenolol y prednisolona. Dos de los pacientes presentaron niveles menores a 100 mL/min, lo cual está asociado a un daño renal leve.

$$Cl_{Cr_{Hombres}} = \frac{(140 - \text{edad}) \text{ Peso}}{72 \text{ Crs}} \quad \text{Ecuación 1}$$

$$Cl_{Cr_{Mujeres}} = \frac{(140 - \text{edad}) \text{ Peso}}{72 \text{ Crs}} \times 0.85 \quad \text{Ecuación 2}$$

$$Cl_{VNC} = \frac{\text{Velocidad de infusión mg/min}}{\text{Conc. En plasma de VNC mg/mL}} \quad \text{Ecuación 3}$$

Tabla 18. Depuración de creatinina al inicio del monitoreo.

Paciente	Crs mg/dL	Cl _{Cr} mL/min	Cl _{VNC} mL/min
1-89 611	0.63	130.33	96.25
2-154 700	1.07	59.58	97.09
3-164 237	0.96	109.38	73.80
4-170 467	0.72	137.35	51.05
5-176 007†	0.28	352.02	260.42
6-186 498	0.76	104.17	456.62
7-189 647	0.73	119.35	70.42
8-190 039†	1.1	100.38	129.87
9-190 106	0.5	128.7	68.97
10-191 455†	0.39	284.19	194.93
11-192 060	0.76	139.18	125.79
12-92 800	1.1	68.18	53.82
13-93 137	0.44	281.72	310.56
14-93 201	1.3	139.42	147.49
15-194 419	0.74	148.65	76.05

† Finados.

Al relacionar los valores de creatinina con los niveles plasmáticos de vancomicina (Figura 12), se encontró una correlación inversa significativa ($r=-0.674$, $P < 0.001$).

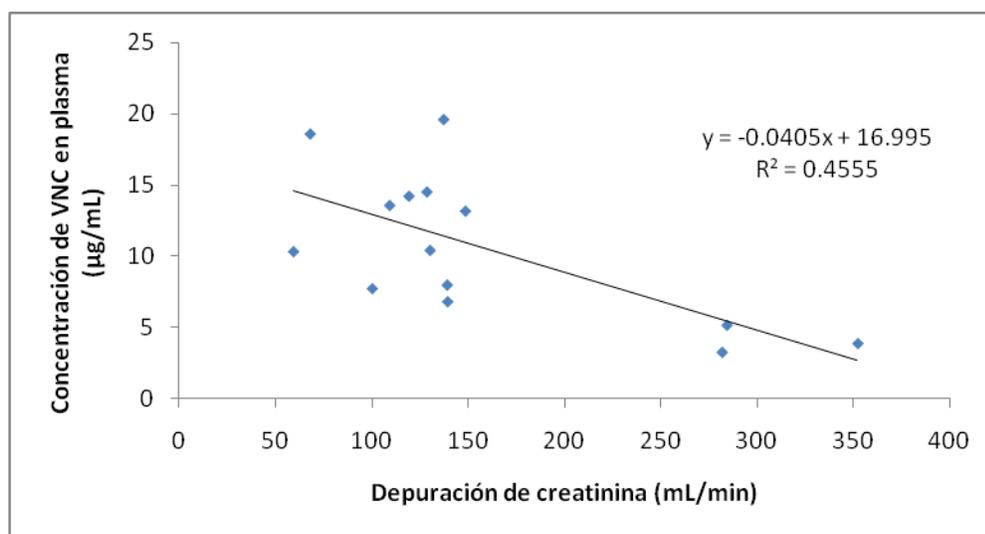


Figura 12. Relación entre la depuración de creatinina y la concentración en plasma de Vancomicina

Los resultados de la Figura 13, muestran que existe una correlación entre la depuración de creatinina y la depuración de la Vancomicina, lo cual concuerda con lo reportado previamente.^{25, 26,37}

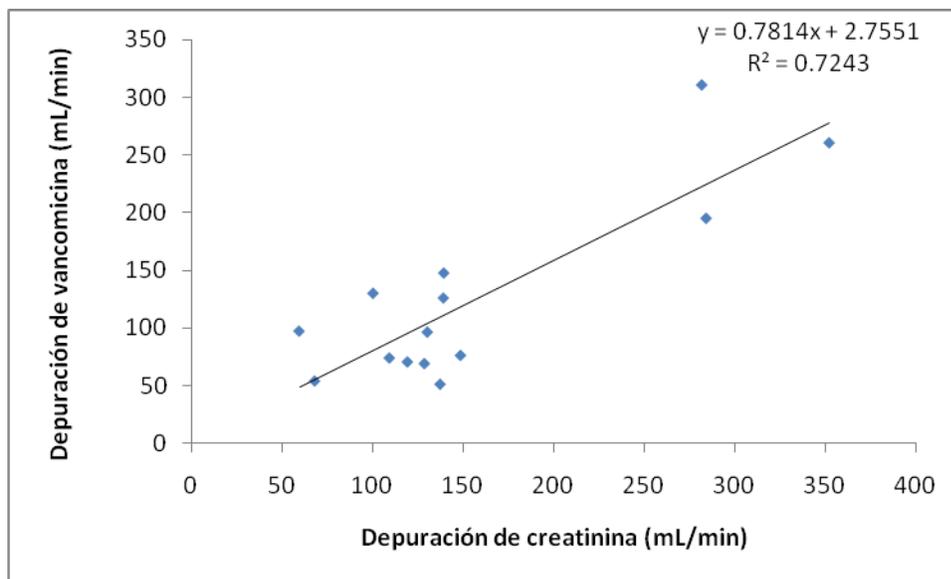


Figura 13. Relación entre la depuración de creatinina y la depuración de Vancomicina

En la Tabla 19 se presenta la comparación de los valores obtenidos en el presente trabajo con los reportados previamente. Dado que el número de pacientes del presente trabajo fue pequeño, es probable que las diferencias obtenidas se deban al tamaño de muestra.

Tabla 19. Comparación de la correlación entre la depuración de creatinina y depuración de Vancomicina.

Autor	Año	Ecuación de la relación de Cl_{Cr} y Cl_{VNC}	n	Coefficiente de correlación
INNN	2009	$C_{VNC} = 0.781Cl_{Cr} + 2.755$	15	$r = 0.724$
Dally et al ³⁶	2008	$C_{VNC} = 0.0205Cl_{Cr} + 3.47$	70	$r = 0.506$
INCICH	1999	$C_{VNC} = 0.177 Cl_{Cr} + 34.57$	16	$r = 0.677$
Ducharme MP et al	1994	$C_{VNC} = 0.771 Cl_{Cr} + 18.9$	185	$r = 0.63$

4.3. REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE VANCOMICINA

Existen diferentes métodos para ajustar la dosis de Vancomicina, siendo los más utilizados los métodos de Moellering, Matzke, Lake y de Rovold.

4.3.1. MÉTODO DE MOELLERING

Este método se basa en el cálculo de la dosis de Vancomicina, conociendo la depuración de Vancomicina así como la de creatinina. El método asume que la dosis se administra cada 24 horas.

Tabla 20. Ajuste de dosis de Vancomicina. Método de Moellering.

Dosis de Vancomicina en Pacientes con función renal alterada Adaptada por Moellering et al*	
Depuración de creatinina mL/min	Dosis de Vancomicina mg/24 h
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	150

*Moellering RC, Krogstad DJ, Greenblatt DJ: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: A nomogram for dosage. Ann Intern Med 1981;94:343

La dosis de mantenimiento diaria de acuerdo con el método de Moellering en términos de intervalos de dosificación se muestra en la Tabla 21.

Tabla 21. Intervalos de dosificación de Vancomicina por el método de Moellering²⁹

Dosis de Inicial: 15 mg/Kg				
Dosis de Mantenimiento: Basándose en el cálculo de depuración de creatinina, ecuación 1 y 2, se selecciona un intervalo de dosificación con respecto a la siguiente relación.				
Clcr mL/min	Peso	40-55 Kg	55-75 Kg	75-100 Kg
	Dosis	500 mg	750 mg	1000 mg
81-100		8 h	12 h	18 h
54-80		12 h	18 h	24 h
40-53		18 h	24 h	36 h
27-39		24 h	36 h	48 h
21-26		36 h	48 h	72 h
16-20		48 h	60 h	84 h
13-15		60 h	84 h	108 h
10.-12		72 h	108 h	144 h

4.3.2. METODO DE MATZKE²⁶

Este método está diseñado para el cálculo de una dosis fija a intervalos de dosificación variable en base a parámetros farmacocinéticos, asumiendo un modelo de un compartimento. El método proporciona el intervalo de dosificación requerido para poder alcanzar concentraciones de 7.5 a 30 µg/mL, iniciando con una dosis de 25 mg/Kg seguida de una de mantenimiento de 19 mg/Kg, Tabla 22.

El método de Matzke para la dosificación de Vancomicina es útil para pacientes con función renal normal o con daño renal, pero no es válido para pacientes con diálisis peritoneal.

Tabla 22. Dosificación de Vancomicina propuesta por Matzke²⁶

1. Calcular el aclaramiento de creatinina de los pacientes utilizando la ecuación 1 y 2.	
2. Utilizar el peso corporal total del paciente para calcular las dosis.	
3. Diseñar el ajuste de dosis en función de la concentración sérica: Pico: 30 µg/ml Valle: 7.5 µg/ml	
4. Calcular la dosis administrada de 25 mg/kg.	
5. Calcular la dosis de mantenimiento de 19 mg/kg tomando el intervalo de dosificación listado en la siguiente tabla según la depuración de creatinina de los pacientes:	
ClCr (ml/min)	Intervalo de dosificación (h)
≥ 120	12
100	14.4
80	18
60	24
40	36
30	60
20	48
10	96
5	144
0	288

4.3.3. MÉTODO DE LAKE²⁷

Este método proporciona intervalos de dosificación para pacientes con diferentes problemas renales. Tal como los otros métodos mencionados se requiere del valor de depuración de creatinina y el peso corporal total y la cantidad determinada de Vancomicina en la muestra de plasma. El método propone una dosis diaria de 8 mg/kg con un intervalo de dosificación determinado por depuración de creatinina, como se muestra en la Tabla 23:

Tabla 23. Ajuste del intervalo de dosificación de Vancomicina empleando el método de Lake²⁷

1. Calcular la depuración de creatinina por la ecuación 1 y 2.	
2. La dosis diaria de mantenimiento es de 8 mg/Kg por dosis, con un intervalo de dosificación determinado a partir de la siguiente tabla:	
Depuración de Creatinina mL/min	Intervalo de dosificación. horas
>90	6
70-89	8
46-69	12
30-45	18
15-29	24

4.3.4. METODO DE RODVOLD

Este método determina la dosis diaria de Vancomicina requerida, de acuerdo a la Tabla 24.

Tabla 24. Guía de dosificación de Vancomicina. Método de Rodvold

1. Calcular la depuración de creatinina.	
2. Determinar la dosis diaria de mantenimiento a partir de la siguiente ecuación: $\text{Dosis (mg/Kg/24h)} = 0.222 * \text{Depuración de creatinina} + 5.67$	
Depuración de Creatinina mL/min por 70 Kg	Intervalo de dosificación horas
>60	8
40-65	12
20-39	24
10t-19	48

4.5. AJUSTE DE DOSIS

Dado que algunos pacientes presentaron niveles de Vancomicina bajos, se utilizaron los métodos propuestos para la individualización de la terapia de Vancomicina. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 25.

Tabla 25. Individualización en el ajuste para pacientes con bajo nivel de VNC en plasma

Método de Dosificación Pacientes	Tradicional	Dosis por Peso corporal 15mg/Kg/12h	Moellering	
			Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
5-176 007	1000 mg/12h	1035	2070 mg/24h	750 mg/12h
6-186 498	1000 mg/12h	1125	2250 mg/24h	750 mg/12h
13-193 137	1000 mg/12h	1275	2550 mg/24h	1000 mg/18h
Método de Dosificación Pacientes	Matzke		Lake	
	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
5-176 007	1725 mg/12h	1311 mg/12h	2070 mg/24h	552 mg/6h
6-186 499	1875 mg/12h	1425 mg/12h	2250 mg/24h	600 mg/6h
13-193 138	2125 mg/12h	1615 mg/12h	2550 mg/24h	680 mg/6h
Método de Dosificación Pacientes	Rodvold			
	Dosis			
5-176 007	2952 mg/12h			
6-186 499	1099 mg/12h			
13-193 138	2958 mg/12h			

Los métodos para el ajuste de dosis muestran que en los tres pacientes, la dosis propuesta es superior a la tradicional (1 g/12 h), que no considera el peso del paciente, tal como se indica en la dosis recomendada (15 mg/Kg/12 h), Estos métodos contemplan una dosis de carga inicial partiendo de la depuración de creatinina, para llegar en un menor tiempo a la C_{min} de Vancomicina, seguida de una dosis de mantenimiento.

Se puede observar que la dosis individualizada para cada paciente tiene una proporción, dependiente de depuración de creatinina, para garantizar las concentraciones en plasma de la Vancomicina,

Por el método de Moellerin se tienen dosis altas de 2 g/24 h, cerca de 4 gramos en total contemplando la administración “cero”, que garantiza tener en un tiempo menor la concentración mínima en plasma, seguidas de una dosis de mantenimiento que está por debajo de la dosis tradicional de 1 g.

Por el método de Lake, disminuye el periodo de dosificación y la dosis, siendo más recomendado si se tiene administración concomitante con otros antimicrobianos como la gentamicina, la amikacina o ciprofloxacino teniendo un posible riesgo nefrótico.

En el método de Matzke, tanto la dosis de carga como la de mantenimiento, se considera el peso del paciente pero la dosis dependerán de la depuración de creatinina para determinar el periodo de dosificación. Teniendo una dosis “cero” con este método, la dosis supera los 4 gramos al igual que el método de Rodvol, que solo tiene un régimen de dosificación mayor que los propuestos a los métodos de Moellerin y Matzke.

Cuando se utilizan el ajuste de dosis por el método de Mollerin y Matzke, requiere mayor cuidado en el monitoreo de la concentración en plasmática de Vancomicina administrada conjuntamente con medicamentos aminoglucósidos, ya que puede aumentar la ototóxicos y nefrotóxicos.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

- El método analítico para la cuantificación de Vancomicina en plasma, fue lineal preciso y exacto en el rango de 3 a 25 $\mu\text{g/mL}$.
- La dosis de vancomicina empleada en terapia intensiva fue de 1 g Cada 24 horas por vía intravenosa.
- En el 80% de los pacientes que participaron en el estudio, las concentraciones de Vancomicina en plasma se mantuvieron por arriba de 5 $\mu\text{g/mL}$ que es la concentración mínima inhibitoria.
- El mantenimiento de la CMI disminuyo la prevalencia de microorganismos Gram positivos.
- Existe una relación lineal entre la depuración de la creatinina y la depuración de la Vancomicina.
- Para aquellos pacientes que requieran individualización de la terapia, se recomienda utilizar el método de Lake, el cual requiere conocer la concentración plasma de la Vancomicina y de la depuración de creatinina.

REFERENCIAS

1. Rodvold KA., Erdman SM., Pryka RD. (1998) Vancomycin. Schumacher G.E. Therapeutic Drug Monitoring. Norwalk: Appleton & Lange. 587-623.
2. Levine DP. (2006) Vancomycin. A history. Clin. Infect. Dis. 42 (Supl1):5-12.
3. Finch RG., Greenwood D., Norrby S and Whitley. (2003) Antibiotic and Chemotherapy Anti-infective agents and their use in therapy. 8th edition, Churchill Livingstone. 303-308.
4. Reynolds PE. (1989) Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptides antibiotics Eur J Clin Microbiol. Infect Dis. 8 (11): 943-950.
5. Murphy S., Pinney RJ. (1995) Teicoplanin or Vancomycin in the treatment of Gram-positive infections. J. of Clin Pharmacy and Therapeutics. 20:5-11.
6. Lowdin E., Odenholt I., Cars O. (1998) In vitro studies of pharmacodynamic properties of vancomycin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Antimicrob. Agents and Chemother. 42: 2379-2744.
7. Rotshafer JC., Crossley K. (1982) Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. Antimicrob. Agents and Chemother. 22: 391-394
8. Blouin RA., Bauer LA., Miller DD. et al. (1982) Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. Antimicrob Agents Chemother. 21:575-80.
9. Golper TA., Noonan HM., Elzinga L. et al. (1988) Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and non renal clearances in normal human subjects. Clin Pharmacol Ther. 43:565-70.
10. Ackerman BH., Taylor EH., Olsen KM. et al. (1988) Vancomycin serum protein binding determination by ultrafiltration. Drug Intell Clin Pharm. 22:300-333.

11. Kearney BP., Aweeka FT. (1999) The penetration of anti-infectives into the central nervous system. *Neurol Clin.* 17:883-900.
12. Matzke GR., McGory RW., Halstentson CE. (1984) Pharmacokinetics of Vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 25:433-437
13. Sakoulas G., Moellering RC., Eliopoulos GM. (2006) Adaptation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the face of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis*; 42:40-50.
14. Rybak MJ. (2006) The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 42:35-39.
15. Drusano GL. (2004) Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of bug and drug. *Nature Rev Microbiol.* 2:289-300.
16. Gemmell CG., Edwards DI., Fraise AP. et al. (2006) Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 57:589-608.
17. Helgason K., Thomson A., Ferguson C. (2008) A review of vancomycin therapeutic drug monitoring recommendations in Scotland *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 61: 2398-2399.
18. Rybak m., Lomaestro B., John C. Rotschafer, Moellering R. Jr., Craig W., Billeter M., Dalovisio JR. and Levine DP. (2009) 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.*66:82-98.
19. Zylbersztajn BL., Travaglianti M., Welles G., Mato HG. (2008) *Therapeutic monitoring of vancomycin in critical care pediatric patients.* *Arch Argent Pediatr.* 106(1):26-31.
20. Diers Cavines MH., Mackinchan J., Bottorf M., Taylor W. (1987) *Therapeutic Drug Monitoring: A guide to clinical application* Abbott Laboratories.

21. Nelson JD., McCracken GH. (1994) Monitoring vancomycin concentrations. Newsletter *Pediatr Infect Dis.* 20 (7):13-14.
22. Robert C., Moellerin Jr. (1994) Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there? *Clin Infect Dis.* 19:1.180-1.181.
23. Birt JK., Chabdlar MH. (1990) Using clinical data to determine vancomycin dosing parameters. *Ther drug monit.* 12(2):206-209
24. Birt, JK., Chandler, MH. (1990) Using Clinical Data to Determine Vancomycin Dosing Parameters. 12:210.
25. Moellering RC Jr., Krogstad DJ., Greenblatt DJ. (1981) Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med.* 94(3):343-6.
26. Matzke GR., McGory RW., Halstenson CE., Keane WF. (1984) Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 25:433-437.
27. Lake KD., Peterson CD. (1985) A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy. *Pharmacotherapy.* 5:340-344
28. Rodvold KA., Blum RA., Fischer SH., Zokufa HZ., Rotschafer JC., Crossley KB. (1988) Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 32(6):848-852.
29. Brown DL., Mauro LS. (1988) Vancomycin dosing chart for use in patients with renal impairment. *Am. J. Kidney Dis.* 11:15-19.
30. Ryback MJ., Boike SC. (1986) Individualized vancomycin dosage: Comparison with two dosage nomograms. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 20:64-68.
31. Tietz NW. (1995) *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd Edition, WB Saunders Co Philadelphia PA.
32. Birt JK., Chandler MH. (1990) Using clinical data to determine vancomycin dosing parameters. *Ther drug monit.* 12(2):206-209.
33. Matzke GR., Evans WE., Schantag JJ., Jusko WJ. (1992) *Applied Pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring.* Vancoever: applied therapeutics. 15-1-15-30.
34. Deldot ME., Lipman J., Tett SE. (2004) Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br. J. Clin Pharmacol.* 58(3):259-268.
35. Boereboom FT., Ververs FF., Blankestijn PJ., Savelkoul TJ. (1999) Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 40:425-430.
36. Robles PA. (2000) *Monitoreo terapéutico de vancomicina.* Tesis. Facultad de Química, UNAM. México DF. 67

37. Dally E., Le Floch., Deslandes G. (2008) Influence of glomerular filtration rate on the clearance of vancomycin administered by continuous infusion. *Inter. J. of antimicrobial agents.* 31:537-539.
38. NOM-177-SSA-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
39. Food and Drug Administration (FDA). (2001) Guidance for industry. Bioanalytical method validation.
40. Hardman JG., Limbird LE., Goodman A. (2003) Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª Edición. McGraw-Hill Interamericana. México. II:1237-1283

NEXOS 1

Hoja de monitoreo

PACIENTE: _____	INGRESO: _____	FECHA DE NACIMIENTO: ____/____/____ AÑOS: ____
REGISTRO: _____	UBICACIÓN: _____	SEXO: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
SERVICIO: _____		* Peso (Kg): _____ * Talla(cm): _____
HOJA DE MONITOREO		
SOLICITUD: Fecha: ____/____/____	Hora: ____:____ hs	Carácter: 1g/12h <input type="checkbox"/>
TERMINO: Fecha: ____/____/____	Hora: ____:____ hs	Otro: _____
MOTIVO DE LA SOLICITUD:		
<input type="checkbox"/> Procedimiento de valoración en curso	<input type="checkbox"/> Posible intoxicación a otro fármaco	<input type="checkbox"/> Ajuste de dosis
<input type="checkbox"/> Posible infradosificación	<input type="checkbox"/> Control periódico	<input type="checkbox"/> Otro motivo
ESTADO CLÍNICO: <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Crítica <input type="checkbox"/> Aguda		
DIAGNOSTICO: _____		
EFECTOS SECUNDARIOS: _____		
<input type="checkbox"/> I Renal	<input type="checkbox"/> I. Hepática	<input type="checkbox"/> I. Cardíaca <input type="checkbox"/> I. Gastrointestinal. <input type="checkbox"/> Tabaquismo <input type="checkbox"/> Alcolismo
DATOS DE IMPORTANCIA		
* Glucosa mg/dL: _____	* Eritrocitos (10 ⁶ µL): _____	* Cr Plasmática (mg/dL): _____
* Urea (g/dL): _____	* Neutrófilos (%): _____	* Transaminasa AST (U/L): _____
* Bilirrubinam (g/dL): _____	* Hemoglobina (g/dL): _____	* Transaminasas ALT (U/L): _____
Total: _____	* Linfocitos (10 ³ µL): _____	* Transaminasas yST (U/L): _____
Directa: _____	* Monocitos (10 ³ µL): _____	* Proteínas Tot (g/dL): _____
Indirecta: _____	* Linfocitos (10 ³ µL): _____	* Temperatura °C: _____
* Leucocitos (10 ³ µL): _____	* Neutrófilos # (10 ³ µL): _____	* APACHE II : _____
TOMA DE MUESTRA DE SANGRE		
Predosis despues de la 4 dosis, (fase de eliminación)	Fecha: ____/____/____	Hora: ____:____ h
Otra situación _____	Fecha: ____/____/____	Hora: ____:____ h
Recomendación para la eficacia		
Anotar fecha y hora de la toma de sangre, en relación a la última dosis administrada.		
Las tomad de sangre 4mL se deben realizar en la predosis (Cmín)		
La sangre se colecta en tubos con EDTA (tapón verde)		
FARMACOS CONCOMITANTES:	Concentracion/Indicación	Concentracion/Indicación
<input type="checkbox"/> Acido valproico		<input type="checkbox"/> Amikacina
<input type="checkbox"/> Buprenorfina		<input type="checkbox"/> Acido folinico
<input type="checkbox"/> Captopril		<input type="checkbox"/> Amlodipino
<input type="checkbox"/> Cefepime		<input type="checkbox"/> Br de Ipatropio
<input type="checkbox"/> Ceftriaxona		<input type="checkbox"/> Captopril
<input type="checkbox"/> Citicolina (Onquevit)		<input type="checkbox"/> Carbamazepina
<input type="checkbox"/> Claranfenicol		<input type="checkbox"/> Ciclosporina
<input type="checkbox"/> Dexametasona		<input type="checkbox"/> Ciprofloxacino
<input type="checkbox"/> Fluconazol		<input type="checkbox"/> Clexane (Enoxaparina)
<input type="checkbox"/> Fosfomicina (Fosfocil)		<input type="checkbox"/> Conviven (Salbutamol/Ipatropio)
<input type="checkbox"/> Furosemida		<input type="checkbox"/> Desmoprasina
<input type="checkbox"/> Gentamicina		<input type="checkbox"/> Enalapril
<input type="checkbox"/> Hidrocortisonal(Coaprael)		<input type="checkbox"/> Floxetina
<input type="checkbox"/> Isosorbide		<input type="checkbox"/> Fluconazol
<input type="checkbox"/> Itriconazol		<input type="checkbox"/> Gluc. Calcio
<input type="checkbox"/> Ketorolaco		<input type="checkbox"/> Indometacina
<input type="checkbox"/> Meropenem		<input type="checkbox"/> Largacil (Clorpromacina)
<input type="checkbox"/> Metoclopramida		<input type="checkbox"/> Levotiroxina
<input type="checkbox"/> Milipar Mg(OH) ₂		<input type="checkbox"/> Nifedipino
<input type="checkbox"/> Nimodentina		<input type="checkbox"/> Olanzapina (Zyprexa)
<input type="checkbox"/> Omeprazol		<input type="checkbox"/> Paracetamol
<input type="checkbox"/> Pentoxifilina		<input type="checkbox"/> Prednisona
<input type="checkbox"/> Piperacilina (Tazocin)		<input type="checkbox"/> Vasopresina
<input type="checkbox"/> Pravastatina		<input type="checkbox"/> Albumina
<input type="checkbox"/> Propofol		<input type="checkbox"/> Acuafil/Lagrifil
<input type="checkbox"/> Prozacina (Minipres)		<input type="checkbox"/> Meiox
<input type="checkbox"/> Vecuronio		<input type="checkbox"/> Otro
CULTIVOS:		
<input type="checkbox"/> Bronqueal	<input type="checkbox"/> Urocultivo	<input type="checkbox"/> Cateter <input type="checkbox"/> Herida quirurgica <input type="checkbox"/> Hemocultivo
Fecha: _____	Dictamen: _____	Otro: _____
Observaciones:		