

MONITORIZACIÓN DE
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE
VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS
DE UN HOSPITAL PÚBLICO DE CÓRDOBA,
ARGENTINA



MONITORIZACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS DE UN HOSPITAL PÚBLICO DE CÓRDOBA, ARGENTINA

*Trabajo Final Integrador para obtener el título universitario de Especialista
en Farmacia Hospitalaria*

Especializando: Farm. Alejandra Raquel Suarez

Tutores: Dra. María Eugenia Olivera

Dra. Marta Vázquez

Tribunal evaluador

Farm. Especialista Liliana Bessone

Dr. Daniel I. Palma Vallejos

Dra. Norma Sperandeo

Córdoba, República Argentina

2020

Agradecimientos

Si bien este trabajo fue realizado con un fin académico, la principal motivación fue brindar un nuevo servicio profesional farmacéutico en la institución con el fin de optimizar los tratamientos farmacoterapéuticos. Por esto el principal agradecimiento es a los pacientes que permitieron realizar los primeros pasos en farmacocinética clínica en la Institución.

Este trabajo no lo siento propio sino de todas las personas que en algún momento y de diferentes maneras me dieron su apoyo, tiempo, paciencia y cariño.

Gracias a mi esposo, por confiar en mí y apoyarme en todos los emprendimientos personales. A mis hijos, Jeremías y Camilo, por su tiempo y paciencia; y a mi mamá por el cuidado de ellos y hacerme sentir que mis logros son suyos también.

Gracias a mi papá y hermanos, por su humor al apodarme “ñoña”, y siempre están con su cariño.

Quiero agradecer enormemente a mis tutoras, por depositar su confianza en mí, por brindarme todas las herramientas, conocimiento; y siempre me dieron aliento a continuar. Y lo más importante agradecerles el tiempo (que no fue poco) dedicado al desarrollo de este trabajo.

Gracias a los profesores revisores por el gran aporte realizado en sus correcciones.

Gracias a mis compañeros de Especialidad de Farmacia Hospitalaria por compartir largas clases, el apoyo y cariño que me brindan. Y a todos los profesores que continúan presentes.

Gracias al Hospital Córdoba por aceptar la realización de este estudio y 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.

Gracias a todos mis colegas del Servicio de Farmacia por el apoyo y cariño.

“Hay dos maneras de vivir su vida: una como si nada es un milagro, la otra es como si todo es un milagro.”

Albert Einstein

Contenido

Abreviaturas	7
Índice de tablas.....	9
Índice de figuras.....	9
Resumen.....	10
Summary	12
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	14
1. Farmacocinética Clínica	14
2. Monitorización de fármacos en la práctica clínica	14
3. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos.....	16
4. Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de antimicrobianos en pacientes críticos	19
Cambios Farmacocinéticos	19
Cambios Farmacodinámicos.....	20
5. Vancomicina.....	20
6. Objetivos	24
CAPÍTULO 2.....	25
MATERIALES Y MÉTODOS	25
1. Institución, tipo y duración del estudio.....	25
2. Criterios de inclusión y exclusión	25
3. Variables.....	26
4. Diseño de monitoreo terapéutico	27
5. Análisis Estadístico	26
6. Comentario farmacoterapéutico	29
CAPÍTULO 3.....	30
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	30
CAPÍTULO 4.....	37
Conclusión	37
CAPÍTULO 5.....	38
Bibliografía	38
Anexo 1	47

Abreviaturas

ABC: área bajo la curva de las concentraciones plasmática vs. el tiempo

ABC₂₄: área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas

ABC/CIM: área bajo la curva dividida la concentración inhibitoria mínima

ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción

cABC₂₄: área bajo la curva de concentración-tiempo durante un período de 24 horas calculada por ecuación

CIEIS: Comité Institucional de Ética en Investigación en Salud

CIM: concentración inhibitoria mínima

Cl: *clearance*, depuración o aclaramiento plasmático

Cl_{cr}: *clearance* de creatinina

C_{máx}: concentración plasmática máxima

C_{mín}: concentración plasmática mínima

C_{máx}/CIM: relación entre la concentración plasmática máxima y la concentración inhibitoria mínima

C_{valle}: concentración plasmática valle

D: dosis en mg

F: biodisponibilidad

IATDMCT: *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*

K_e: constante de velocidad de eliminación

PK/PD: farmacocinéticos / farmacodinámicos

TMD: *Therapeutic Drug Monitoring*

T_½: tiempo de vida media o semivida de eliminación

V_d: volumen de distribución

T > CIM: tiempo que un antibiótico permanece con una concentración mayor a la CIM

TRR: terapia de reemplazo renal

UCI: unidad de cuidados intensivos

UCO: unidad de atención coronaria

UFC: unidades formadoras de colonia

UTI: unidad de terapia intensiva

UTIQ: unidad de terapia intensiva de quemados

Índice de tablas

Tabla 1: Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas para los antimicrobianos.	18
Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos alterados en el paciente crítico	20
Tabla 3. Datos demográficos y otras características de los pacientes	30
Tabla 4. Datos individuales para aquellos pacientes a los cuales se les pudo determinar la CIM y la dosis que se debería proponer para alcanzar un $ABC/CIM \geq 400$	33
Tabla 5. 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 $ABC/CIM \geq 400$	35
Tabla 6 Algoritmo de dosis de mantenimiento de vancomicina de acuerdo al Cl_{cr} ³⁹	35

Índice de figuras

Figura 1. Aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos, tecnológicos y humanos que contribuyen a la variabilidad del efecto clínico luego de la administración de un medicamento.	15
Figura 2. Representación gráfica de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de antimicrobianos. ABC: área bajo la curva; CIM: concentración inhibitoria mínima; ABC/CIM : área bajo la curva calculada sobre CIM; $C_{máx}$: concentración máxima; $C_{máx}/CIM$: relación entre la concentración máxima y la concentración inhibitoria mínima; $T > CIM$: tiempo que el antibiótico permanece con una concentración mayor a CIM.	17
Figura 3. Fórmula estructural de vancomicina ^{15,16}	21
Figura 4. Diagrama de flujo utilizado para realizar el monitoreo de vancomicina en pacientes críticos ...	27
Figura 5. Concentraciones valle de vancomicina de acuerdo a la dosis diaria administrada normalizada por peso. La línea roja indica concentraciones valle de 15 mg/L	31
Figura 6. Relación entre el $cABC_{24}$ y las concentraciones valle de vancomicina en estado estacionario ..	33

Resumen

Introducción: El monitoreo de las concentraciones plasmáticas de antimicrobianos en pacientes críticos permite mejorar los resultados clínicos. La monitorización de vancomicina reduce el riesgo de resistencia bacteriana y de nefrotoxicidad. En el Hospital Córdoba la indicación de vancomicina es frecuente pero su dosificación es empírica, la solicitud de monitorización de niveles plasmáticos es inusual y se desconoce si las pautas de dosificación utilizadas en la institución conducen a concentraciones plasmáticas efectivas y seguras.

Objetivos: Describir el porcentaje de pacientes concentraciones valle (C_{valle}) fuera del rango terapéutico y determinar las dosis necesarias para obtener un $ABC_{24}/CIM \geq 400$. Inferir la necesidad de instaurar la monitorización de vancomicina como servicio profesional farmacéutico en el hospital.

Métodos: Se realizó un estudio piloto (prospectivo, unicéntrico) en las unidades de atención de pacientes críticos. Se incluyeron pacientes de ≥ 16 años, que recibieron vancomicina endovenosa intermitente. Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal y en hemodiálisis. La determinación de C_{valle} se realizó en el estado estacionario, a partir de muestras de sangre venosa a predosis analizadas mediante inmunoensayo de fluorescencia polarizada. La identificación de microorganismos y determinación de las CIM se realizó utilizando métodos automatizados. El $cABC_{24}$ se determinó a partir del *clearance* de creatinina, calculado mediante Cockcroft y Gault, ajustada en 40% para pacientes obesos ($IMC \geq 30$). Los datos demográficos se analizaron mediante estadística descriptiva. La correlación entre $cABC_{24}$ y C_{valle} se analizó por t de Student y r^2 ($p < 0,001$). La dosis de vancomicina requerida para lograr $ABC_{24}/CIM \geq 400$ se calculó a partir de $cABC_{24}/CIM$ y las C_{valle} .

Resultados: Se obtuvieron 36 valores de C_{valle} en 31, el 78% estaban fuera del rango terapéutico (50% < 15 mg/L y 28% > 20 mg/L). Se observó correlación ($p < 0,001$) entre $cABC_{24}$ y las C_{valle} de vancomicina, sugiriendo la factibilidad de predecir el valor de ABC_{24} a partir de C_{valle} a fin de proponer cambios de dosis. Sólo 9 pacientes presentaron $ABC_{24}/CIM \geq 400$ y los datos indican que la población en estudio requería dosis > 2000 mg diarios para lograr dicho objetivo. Se evidenció la necesidad de reevaluar la

dosificación en pacientes críticos de la institución y la importancia del monitoreo terapéutico y la individualización de la dosis para alcanzar objetivos relevantes.

Palabras clave: Vancomicina, Farmacocinética, Unidad de Cuidados Intensivos, Monitoreo de Fármacos.

Summary

Introduction: Monitoring of antimicrobial plasma concentrations in critically ill patients improves clinical outcomes. Vancomycin monitoring reduces the risk of bacterial resistance and nephrotoxicity. At Hospital Córdoba, the indication for vancomycin is frequent but its dosage is empirical, the request for monitoring plasma levels is unusual and it is unknown whether the dosage guidelines used in the institution lead to effective and safe plasma concentrations.

Objectives: To describe the percentage of patients with trough concentrations (C_{valle}) outside the therapeutic range and to determine the doses necessary to obtain an AUC₂₄ / MIC \geq 400. To infer the need to establish vancomycin monitoring as a professional pharmaceutical service in the hospital.

Methods: A pilot study (prospective, single-center) was carried out in critical care units. Patients aged \geq 16 years, who received intermittent intravenous vancomycin, were included. Patients with renal failure and on hemodialysis were excluded. The determination of C_{valle} was carried out at steady state, from predose venous blood samples analyzed by polarized fluorescence immunoassay. The identification of microorganisms and determination of MICs was carried out using automated methods. C_{ABC24} was determined from creatinine clearance, calculated using Cockcroft and Gault, adjusted by 40% for obese patients (BMI \geq 30). Demographic data were analyzed using descriptive statistics. The correlation between c_{ABC24} and C_{valle} was analyzed by Student's t and r² (p <0.001). The vancomycin dose required to achieve AUC₂₄ / MIC \geq 400 was calculated from c_{ABC24} / MIC and C_{valle}.

Results: 36 C_{valle} values were obtained in 31, 78% were outside the therapeutic range (50% <15 mg / L and 28% > 20 mg / L). A correlation (p <0.001) was observed between c_{ABC24} and vancomycin C_{valle}, suggesting the feasibility of predicting the AUC₂₄ value from C_{valle} in order to propose dose changes. Only 9 patients had AUC₂₄ / MIC \geq 400 and the data indicate that the study population required doses > 2000 mg daily to achieve this goal. The need to re-evaluate the dosage in critically ill patients of the institution and the importance of therapeutic monitoring and individualization of the dose to achieve relevant objectives was evidenced.

Key words: Vancomycin, Pharmacokinetics, Intensive Care Unit, Drug monitoring.

CAPÍTULO 1.

INTRODUCCIÓN

1. Farmacocinética Clínica

La farmacocinética es el estudio de las variaciones en las concentraciones de los fármacos y sus metabolitos en función del tiempo en los diferentes fluidos, tejidos y excretas del organismo, y de las relaciones matemáticas necesarias para desarrollar modelos que permitan interpretar tales datos.¹

Los primeros antecedentes de la farmacocinética se sitúan a finales del siglo XIX, gracias a los trabajos realizados en campos como la Farmacología, Fisiología y Química, pero los cimientos de la Farmacocinética moderna descansan en los dos artículos cardinales publicados por *T. Teorell*, biofísico sueco, en el año 1937.¹ Entre 1940 a 1960 se desarrollan las bases fisiológico-matemáticas de la farmacocinética, y el término, como tal, fue empleado por primera vez en el año 1953 por F. H. Dost. Recién entre los años 1960 y 1970, acompañado del progreso de las técnicas analíticas, la farmacocinética logró aplicaciones terapéuticas.¹⁻⁴

La aplicación directa en los pacientes de los conocimientos farmacocinéticos de los fármacos, dio lugar a la Farmacocinética Clínica, la cual fue definida en 1974 por G. Levy como “la disciplina de las Ciencias sanitarias que se basa en la aplicación de la farmacocinética al tratamiento seguro y terapéuticamente eficaz de cada paciente”.³ el ámbito hospitalario la Farmacocinética Clínica es una tarea asistencial y de gran aporte para individualizar el tratamiento farmacológico y permite resolver requerimientos específicos de diferentes grupos poblacionales tratados con inmunosupresores, antibióticos y antiepilépticos, entre otros. Sin embargo, su desarrollo en nuestra región es aún incipiente.

2. Monitorización de fármacos en la práctica clínica

La respuesta terapéutica de un medicamento se puede medir con índices fisiológicos (concentración de lípidos y glucosa, presión arterial, índices de coagulación) que brindan información de la farmacodinamia del medicamento en el paciente. Sin embargo, para muchos medicamentos no existe un índice fisiológico fácilmente disponible o con

suficiente sensibilidad. Por esta razón, en los fármacos con una gran variación interindividual en la relación dosis-respuesta se dificulta la individualización posológica.

En esos casos es posible recurrir a la monitorización terapéutica de fármacos (MTF) también conocida como TDM, por su nombre en inglés *Therapeutic Drug Monitoring*.

Según la *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* (IATDMCT), la TDM es una especialidad clínica multidisciplinaria destinada a mejorar la atención al paciente, mediante el ajuste individual de dosis de aquellos medicamentos en los que se ha mostrado evidencia o experiencia de mejorar el resultado clínico en poblaciones generales o especiales. Puede basarse en información farmacogenética *a priori*, información demográfica y clínica, o en la medición *a posteriori* de las concentraciones en sangre de los fármacos o biomarcadores (monitoreo farmacocinético o farmacodinámico, respectivamente).^{1,5,6}

La TDM se basa en el supuesto de que existe una relación definible entre la dosis administrada y la concentración del fármaco en plasma (o en la sangre) y entre esta y los efectos farmacodinámicos.⁶ Sin embargo, numerosos aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos, tecnológicos y humanos pueden contribuir a la variabilidad de la respuesta (Figura 1).

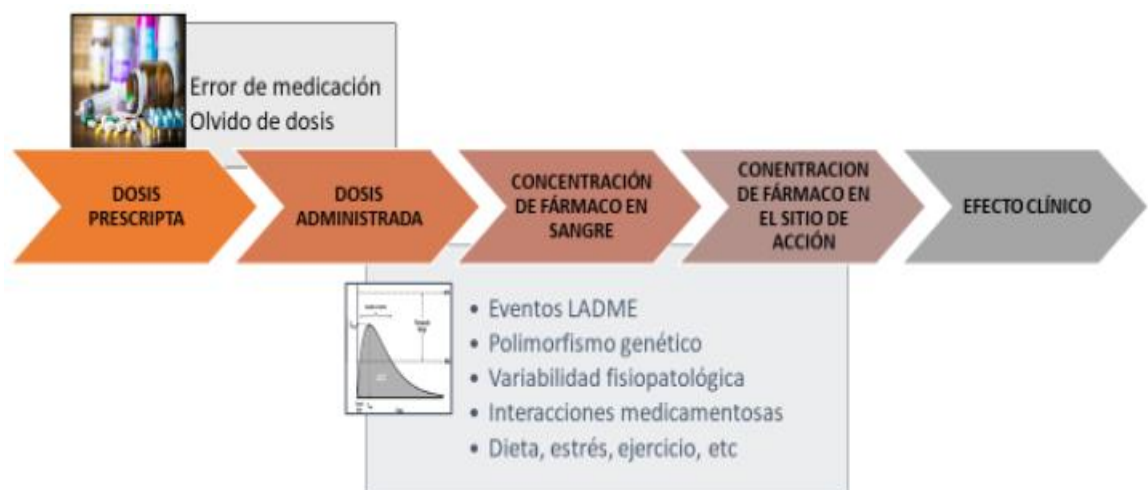


FIGURA 1. ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS, FARMACODINÁMICOS, TECNOLÓGICOS Y HUMANOS QUE CONTRIBUYEN A LA VARIABILIDAD DEL EFECTO CLÍNICO LUEGO DE LA ADMINISTRACIÓN DE UN MEDICAMENTO.

El objetivo final de la monitorización es encontrar un balance entre la máxima eficacia y mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o individualización de la dosis, guiado u orientado por la determinación analítica de las concentraciones del fármaco en el paciente.

Es importante destacar que esa determinación analítica es sólo un medio para alcanzar la meta u objetivo terapéutico. Por tal motivo, el valor obtenido requiere de una interpretación inmediata en función de las condiciones de toma de muestra, el diagnóstico, datos demográficos y de laboratorio del paciente; los que deben cotejarse con las condiciones clínicas y el perfil farmacoterapéutico, para evitar errores que podrían tener graves consecuencias. Por ende, es el conocimiento y la competencia del farmacéutico lo que decide qué medicamento, cuándo y cómo monitorizarlo.^{4,6}

Los fármacos que requieren TDM presentan las siguientes características:⁴

- índice terapéutico estrecho.
- dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad.
- una relación definida entre la concentración plasmática y la respuesta.
- escasa relación entre la dosis administrada y la concentración plasmática.
- variabilidad en su comportamiento farmacocinético.
- efectos adversos semejantes a la enfermedad.

3. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos

Los procesos que determinan la evolución temporal de la concentración plasmática de los fármacos son: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME). Los procesos LADME ocurren simultáneamente durante todo el tiempo que el fármaco esté en el organismo, pero a diferente velocidad.

Los parámetros farmacocinéticos que cuantifican cada uno de los procesos LADME son: liberación (L), biodisponibilidad (F); volumen de distribución (V_d); concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), concentración mínima ($C_{m\acute{i}n}$) y área bajo la curva de las concentraciones plasmática vs. el tiempo (ABC); tiempo de vida media ($T_{1/2}$) de eliminación; constante de velocidad de eliminación (K_e), y *clearance* o aclaramiento plasmático (Cl).

Una forma de representar este cambio de concentración es con un gráfico de concentración de fármaco en sangre o plasma vs. tiempo. Los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC son datos de relevancia en el uso de antibióticos (Figura 2).

Por otro lado, la farmacodinamia trata del estudio de los efectos farmacológicos del fármaco en el sitio de acción. En el caso de los antibióticos, la farmacodinamia describe la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad *in vitro* de la bacteria. Aunque no podemos conocer con exactitud la concentración de fármaco en el sitio de unión al microorganismo, el parámetro de utilidad para determinar la susceptibilidad del microorganismo es la concentración inhibitoria mínima (CIM), definida como la concentración mínima de un antibiótico requerida para impedir el crecimiento de un inóculo de 10^5 UFC/mL en fase de crecimiento.

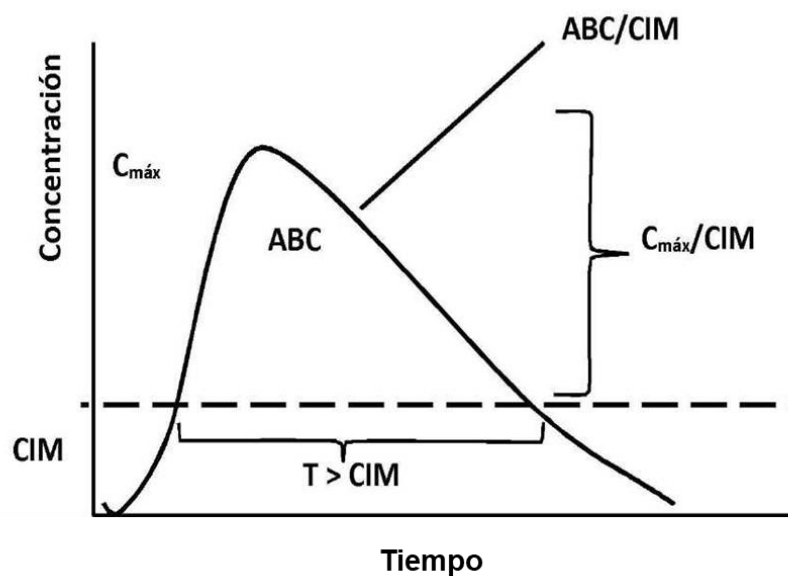


FIGURA 2. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS DE ANTIMICROBIANOS. ABC: ÁREA BAJO LA CURVA; CIM: CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA; ABC/CIM: ÁREA BAJO LA CURVA CALCULADA POR ENCIMA DE LA CIM; $C_{máx}$: CONCENTRACIÓN MÁXIMA; $C_{máx}/CIM$: RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN MÁXIMA Y LA CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA; $T > CIM$: TIEMPO QUE EL ANTIBIÓTICO PERMANECE CON UNA CONCENTRACIÓN MAYOR A LA CIM.

Es importante remarcar que este dato se obtiene de una prueba *in vitro* y no necesariamente representa la concentración que se encuentra en el sitio de infección en el paciente.

Los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos (cuya sigla en inglés es PK/PD) para antimicrobianos combinan parámetros farmacocinéticos ($C_{máx}$, ABC) y farmacodinámicos (CIM) y nos brindan una aproximación sobre la respuesta terapéutica. Para obtener un resultado exitoso debe existir una interacción específica

entre el fármaco y el microorganismo patógeno (farmacodinamia) en las concentraciones del antibiótico más adecuadas (farmacocinética). De esta interrelación de los conceptos anteriormente explicados se desprenden las variables a considerar, tales como la relación entre la $C_{m\acute{a}x}$ y la CIM ($C_{m\acute{a}x}/CIM$) o el tiempo durante el cual el fármaco permanece por encima de la CIM ($T > CIM$), también expresado en porcentaje de tiempo con relación al intervalo de administración (Figura 2). Sobre la base de estos conceptos se han definido 2 grupos de antibióticos: los dependientes de concentración y los dependientes de tiempo (Ver Tabla 1).

TABLA 1: RELACIONES FARMACOCINÉTICAS/FARMACODINÁMICAS PARA LOS ANTIMICROBIANOS.

Índice PK/PD	Clasificación	Descripción	Ejemplos
$C_{m\acute{a}x}/CIM$	Concentración-dependiente	Relación entre la concentración máxima del antibiótico y la CIM del patógeno causante de la infección	Aminoglucósidos
$T > CIM$	Tiempo-dependiente	Tiempo en que la concentración del antibiótico supera la CIM durante el intervalo de administración	b-lactámicos: Cefalosporinas Carbapenémicos
ABC/CIM	Concentración-dependiente según el tiempo	Relación entre el área bajo la curva de la concentración del antibiótico durante 24 horas y la CIM	Glucopéptidos: Vancomicina Fluoroquinolonas

PK/PD: farmacocinética/farmacodinámico. $C_{m\acute{a}x}$: Concentración plasmática máxima del antibiótico alcanzada durante el intervalo de administración. CIM: Concentración Inhibitoria Mínima. T: Tiempo. Intervalo de administración. ABC: Área bajo la curva del gráfico concentración plasmática-tiempo.

Para los antibióticos dependientes de la concentración, la efectividad se asocia a la $C_{m\acute{a}x}/CIM$, es decir al número de veces que el valor de $C_{m\acute{a}x}$ sobrepasa la CIM, o bien a la relación entre el ABC y la CIM (ABC/CIM) la cual refleja una cierta dependencia del tiempo.

En la práctica es difícil establecer varias mediciones de antibiótico en plasma para establecer el ABC; por lo que se puede estimar este valor con la dosis total diaria administrada al paciente. Pero, como método más preciso, se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas.^{3,7,8}

4. Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de antimicrobianos en pacientes críticos

La sepsis grave y el *shock* séptico son las principales causas de ingreso de pacientes a unidades de atención crítica, y están asociados a elevados costos económicos, utilización de recursos sanitarios y alta morbilidad. Además, la administración de un antimicrobiano no produce un efecto farmacodinámico agudo medible que sustituya la determinación de sus concentraciones plasmáticas.

Es esencial optimizar el uso de agentes antimicrobianos no solo para maximizar el éxito terapéutico sino también para prolongar la vida clínica de los medicamentos disponibles actualmente al limitar la aparición de resistencia. Sin embargo, el proceso de optimización de la terapia antimicrobiana (que incluye tanto el espectro como la exposición terapéutica) es un desafío enorme en pacientes críticos, que a menudo manifiestan una variabilidad farmacocinética inter e intraindividual. De ello se deduce que la dosificación antimicrobiana convencional puede fracasar en esta población de pacientes, ya que la mayoría de los estudios de búsqueda de dosis solo incluyeron poblaciones no críticas. De hecho, quizás más que en cualquier otra población de pacientes, la dosificación antimicrobiana no optimizada puede conducir más comúnmente a una baja exposición al fármaco donde se produce el fracaso terapéutico y la resistencia antimicrobiana; o a una alta exposición al fármaco, lo que aumenta el riesgo de toxicidad.^{9,10}

Cambios Farmacocinéticos

Los pacientes críticos se caracterizan por tener marcados cambios homeostáticos, impulsados tanto por el proceso subyacente de la enfermedad como por las intervenciones requeridas. Como consecuencia, presentan disfunciones orgánicas, interacciones entre fármacos, respuesta de fase aguda o sufren intervenciones terapéuticas agresivas como, por ejemplo, la reanimación con volumen o las terapias de reemplazo renal (TRR). La presencia de comorbilidad crónica puede exacerbar aún más los cambios fisiopatológicos comúnmente encontrados durante la enfermedad crítica.

Esto se expresa por el cambio en uno o varios parámetros farmacocinéticos, ya sea el V_d , el $T_{1/2}$, la $C_{máx}$ o el *clearance* (Cl), entre otros (Tabla 2).⁹⁻¹¹

Cambios Farmacodinámicos

Para los antimicrobianos, la farmacodinamia se vincula a la exposición del fármaco frente al microorganismo. La capacidad de matar o inhibir su crecimiento requiere cumplir ciertas relaciones PK/PD (Figura 1); la concentración plasmática y el tiempo que esa concentración debe mantenerse sobre la CIM del patógeno causante de la infección. Los antimicrobianos tienen clásicamente diferentes índices PK / PD ^{9,10,12,13} (Tabla 1). La TDM permite individualizar las dosis de antimicrobianos en pacientes críticos, ya que informa la relación de dosificación y los índices PK/PD.^{12,13}

TABLA 2: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ALTERADOS EN EL PACIENTE CRÍTICO.

Parámetro Farmacocinético		Situación en el Paciente Crítico
Unión a proteínas plasmáticas	Porcentaje de fármaco que estaba unido a proteínas, como albúmina.	Disminuye. La frecuente reducción de la cantidad de proteínas favorece un aumento en la fracción de fármaco libre.
Volumen de distribución (V_d)	Volumen donde se encuentra la cantidad de fármaco total administrado.	Aumentado. La mayor permeabilidad capilar y el mayor aporte de fluidos generan un tercer espacio de distribución de los fármacos.
Vida media de eliminación (T_½)	Tiempo en que la concentración plasmática de un fármaco se reduce a la mitad.	Normalmente aumentada. Se relaciona inversamente con el Cl.
Metabolismo	Proceso del ADME que tiene por finalidad excretar los fármacos administrados.	Disminuido. La respuesta será variable según los metabolitos que se formen. Si son activos, es posible que la respuesta disminuya. Si no, la respuesta se prolongará en el tiempo.
Clearance (Cl)	Parámetro que da cuenta de la capacidad de eliminación del fármaco desde la sangre. Volumen de sangre que es depurada por minuto.	Variable. En las primeras etapas de trauma o sepsis está aumentado. Posteriormente, podría ocurrir falla renal que disminuya el Cl.

5. Vancomicina

La vancomicina (Figura 3) es un antibiótico de la familia de los glicopéptidos que actúa inhibiendo la síntesis del peptidoglicano de la pared celular. Es activa frente a la mayoría de las bacterias Gram positivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* y *S. 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 la vancomicina es dependiente del tiempo en que su concentración se mantenga por encima de la CIM.¹⁴

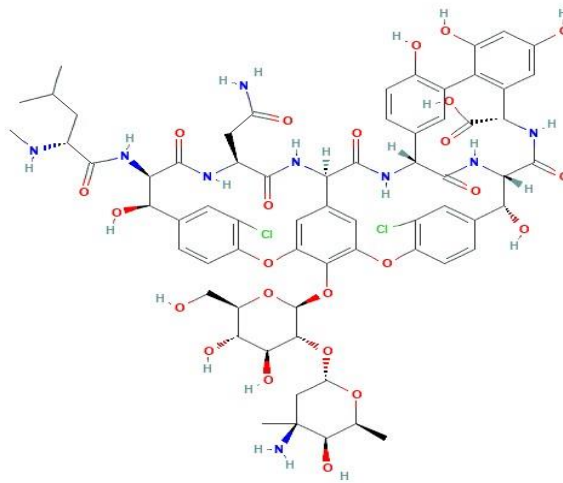


FIGURA 3. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA VANCOMICINA.

Por su elevada hidrofilia ($\log P$: -3.1)¹⁵ y su alto peso molecular (1449,2 g/mol),¹⁶ su biodisponibilidad oral es despreciable,¹⁵ 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 intestinal.^{14 - 18}

El V_d de la 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 del 75 al 80% de la dosis administrada y una pequeña cantidad en las heces.^{14 - 17}

Las concentraciones séricas de vancomicina en función del tiempo luego de la administración intravenosa han sido descritas utilizando diversos modelos

farmacocinéticos, siendo el más adecuado el modelo tricompartmental. En este caso, pueden distinguirse en el perfil cinético 3 fases: una fase de distribución rápida inicial, otra de distribución y una de eliminación. En la práctica, se ha utilizado un modelo sencillo, monocompartmental, para describir la evolución temporal de la concentración de vancomicina en el organismo, en cuyo caso se admite sólo la existencia de procesos de eliminación.¹⁹

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 TDM de vancomicina para (i) disminuir el riesgo de nefrotoxicidad vinculado a concentraciones plasmáticas elevadas, sobre todo en presencia de otros antibióticos nefrotóxicos, y (ii) disminuir el riesgo de resistencia bacteriana asociado a bajas concentraciones en plasma. De hecho, la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina, y, más recientemente, *S. 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 (C_{valle}) de 15 a 20 mg/L.^{14,17,19,20} Dichas concentraciones séricas deben alcanzar un valor para el cociente entre el ABC durante un período de 24 horas y la CIM de las bacterias sospechosas (ABC_{24}/CIM) ≥ 400 (suponiendo una CIM ≤ 1 mg / L).

4, 8, 12, 14, 17,18,20-28

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)^{6,9-13} y a las medidas tomadas para revertir esta situación. Estos factores pueden conducir a C_{valle} de vancomicina bajas y a subdosificación, lo que lleva a una muerte bacteriana inadecuada, facilitando el desarrollo de resistencia del microorganismo al antibiótico y el posible fracaso del tratamiento. Como la vancomicina se elimina por vía renal y se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, su farmacocinética puede verse afectada por las alteraciones fisiopatológicas inherentes a la sepsis. Por lo tanto, los regímenes de dosificación convencionales de vancomicina de 500 mg cada 6 h o 1 g cada 12 h 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, la *American Society of Health System Pharmacists*, la *Infectious Diseases Society of America* y la *Society of Infectious Disease Pharmacists (ASHP/IDSA/SDIP)* recomendó el uso de dosis más agresivas para lograr el objetivo terapéutico.²⁰

En los estadios iniciales de sepsis, el V_d y el aclaramiento renal del fármaco se incrementan, conduciendo a niveles más bajos de vancomicina. En caso no lograr erradicar la infección, en estadios más avanzados se puede producir un fallo multiorgánico secundario a la sepsis, que conlleva una disminución adicional 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 el caso de la vancomicina.¹²

Pese a las recomendaciones internacionales de monitorización de vancomicina en sangre,^{4, 8, 14, 18,20- 23} esta práctica es aún poco frecuente en los hospitales de nuestro país.

Hospital Córdoba

El Hospital Córdoba es una institución pública, centro de referencia en la región en realización de trasplante renal y prestación de tratamiento de hemodiálisis. La TDM de inmunosupresores en pacientes trasplantados y de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal; entre otros medicamentos, sería una herramienta terapéutica de suma importancia. Aun cuando el hospital dispone del equipamiento necesario, la TDM no está implementada como servicio profesional.

En este sentido, se propuso realizar un estudio piloto como modelo para realizar TDM. A tales fines, se propuso la monitorización de vancomicina en unidades críticas, ya que es un fármaco de utilización frecuente en la institución y su dosificación se realiza de manera empírica, tomando como base parámetros como peso y altura, sin considerar las modificaciones fisiológicas que podrían ocurrir en los pacientes. Consecuencia de

ello, se desconocía si las pautas de dosificación de vancomicina utilizadas en la institución llevaban a concentraciones plasmáticas efectivas y seguras.

6. Objetivos

En este contexto, los objetivos de este trabajo fueron:

- Describir el porcentaje de pacientes críticos que poseen C_{valle} de vancomicina dentro del rango terapéutico recomendado internacionalmente, y si esas concentraciones logran alcanzar una relación $ABC_{24}/CIM \geq 400$.
- 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 farmacéutico en el hospital.

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Institución, tipo y duración del estudio

El Hospital Córdoba es una institución de gestión pública provincial de nivel III de atención.²⁹ Ubicado en la ciudad de Córdoba, es un centro de referencia de atención a pacientes adultos en cirugías cardíacas, trasplantes y atención a quemados de toda la región. Cuenta con 175 camas distribuidas en 14 servicios de diferentes especialidades médicas.

Posee las siguientes unidades de atención a pacientes críticos: Unidad de Cuidados Coronarios (UCO), con 11 unidades de atención; Unidad de Terapia Intensiva (UTI), con 13 unidades de atención; Unidad de Terapia Intensiva de Quemados (UTIQ), con 7 unidades de atención, y Unidad de cuidados Intermedios (UCI), con 12 unidades de atención.

Se realizó un estudio piloto, prospectivo, unicéntrico, en las unidades de atención de pacientes críticos del Hospital de Córdoba, en colaboración con los Servicios Médicos y el Servicio de Laboratorio.

El estudio se realizó durante 14 semanas (desde el 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.

2. 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 administración endovenosa intermitente.

Se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica mayor a 1,1 mg/dL para mujeres y mayor a 1,3 mg/dL para hombres)^{30,31} y pacientes con tratamiento de hemodiálisis.

3. Variables

Concentración valle

La determinación de la C_{valle} de vancomicina se realiza en el estado estacionario, que, para pacientes con funcionalidad renal normal, se alcanza a las 48 horas del inicio del tratamiento.^{13,14,17,20}

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

La cuantificación de vancomicina se realizó mediante técnica de inmunoensayo de fluorescencia polarizada (Analizador COBAS c501 de Roche S.A).

Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)

El examen bacteriológico lo realizó el Servicio de Bacteriología del Hospital. La identificación, y determinación de las CIM, de los microorganismos aislados se realizó utilizando métodos automatizados (Phoenix100, Becton. Dickinson con paneles PMI/ID 107 y Vitek 2 compact. BioMerieux con tarjetas AST-P 577).

Cálculo de Área Bajo la Curva a las 24 horas ($cABC_{24}$) y ABC_{24}/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 factible.³²

Por ello, se calculó el ABC_{24} ($cABC_{24}$) utilizando la Ecuación 1, la cual 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} .^{14, 23, 31-34}

El Cl_{cr} se calculó en forma teórica utilizando la fórmula de Cockcroft y Gault, a partir de datos de creatinina sérica de los pacientes.³⁵ Para pacientes obesos el Cl_{cr} fue calculado con calculador automático que utiliza la fórmula de Cockcroft y Gault modificada con ajuste del peso corporal de un 40%.³⁶ Se clasificó a los pacientes obesos según índice de masa corporal ≥ 30 .³⁷

La ecuación para el cálculo de $cABC_{24}$ ^{34, 38} es la siguiente:

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

donde D es la dosis en mg y Cl_{Cr} el *clearance* de creatinina.

4. Diseño de Monitoreo Terapéutico

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 monitoreo de vancomicina (Anexo 1), que implica acciones coordinadas entre los Servicios Médicos, de Laboratorio y el Servicio de Farmacia.^{4, 12}

Los pasos para realizar el monitoreo de vancomicina se describen en el siguiente diagrama de flujo (Figura 4):

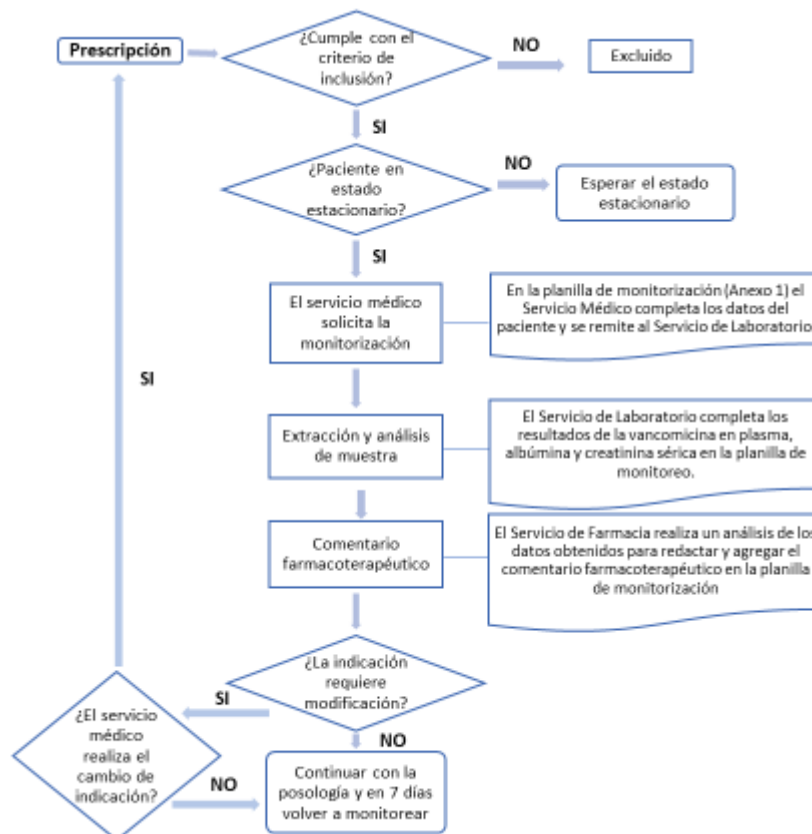


FIGURA 4. DIAGRAMA DE FLUJO UTILIZADO PARA REALIZAR EL MONITOREO DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS

Tal como se observa en la Figura 4, una vez identificado que el paciente cumple los criterios de inclusión y alcanzado el estado estacionario, el Servicio Médico solicita la monitorización de vancomicina al Servicio de Laboratorio mediante la planilla elaborada *ad-hoc* para este proyecto (Anexo 1).

Al día siguiente de la recepción de la planilla, el Servicio de Laboratorio realizó las extracciones de sangre a predosis para las determinaciones de la C_{valle} a las 07:00 h y la administración de vancomicina a las 08:00 h, horario coincidente con los de extracción de sangre y administración de medicamentos en las unidades críticas de la institución. Además de la concentración de vancomicina, el Servicio de Laboratorio determinó la creatinina sérica, la CIM (en conjunto con los resultados del análisis microbiológico) y la albumina sérica, cuyos valores fueron completados en la planilla.

En el mismo día, el Servicio de Farmacia retira la planilla con el resultado de C_{valle} y coteja el horario de extracción y de administración de la siguiente dosis de vancomicina. Luego redacta el comentario farmacoterapéutico en la planilla, de acuerdo a lo descrito en el ítem 2.6. La planilla se devuelve a la unidad de atención donde el paciente está internado para ser adjuntado a la Historia Clínica. A partir de la Historia Clínica del paciente se obtuvo la siguiente información, la cual se registró en una planilla de Excel:

- ✓ Datos del paciente: nombre, cama, edad, peso, sexo, patología informada en la solicitud de monitoreo.
- ✓ Datos del tratamiento con vancomicina: día de comienzo del tratamiento y pauta de administración previa a la extracción, hora de la última administración de dosis, medicación concomitante.
- ✓ Datos de laboratorio: última creatinina sérica, albumina sérica y resultados de estudios bacteriológicos (tipo de muestra analizada, germen aislado y CIM).

Los datos obtenidos se utilizaron para calcular Cl_{cr} , $cABC_{24}$, $cABC_{24}/CIM$, y la elaboración del comentario farmacoterapéutico.

5. Análisis Estadístico

Los datos demográficos fueron analizados mediante estadística descriptiva (promedios y desviaciones estándar). La correlación entre las variables continuas $cABC_{24}$ y C_{valle} se

analizó mediante valor t de Student y r^2 (coeficiente de correlación de Pearson). La significancia estadística se definió en $p < 0,001$. A tales fines se utilizó el programa Excel® 2007.

6. Comentario Farmacoterapéutico

Con la información obtenida del paciente y el valor de C_{valle} , se redacta el comentario farmacoterapéutico. En él se sugieren las pautas a seguir de acuerdo con el resultado obtenido; la cual puede ser una propuesta de aumento o disminución de dosis o cambios de intervalos de administración de vancomicina, y el momento de una siguiente monitorización.⁴

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.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el período de estudio, 53 pacientes recibieron indicación de vancomicina. De ellos, 12 no cumplieron con el criterio de inclusión; 10 no se monitorearon por alguno de los siguientes motivos: óbito, suspensión del tratamiento con vancomicina, traslado de servicio de internación, omisión de solicitud de monitoreo de vancomicina, y 31 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Cinco de los pacientes eran obesos. En la Tabla 3 se describen los datos demográficos y otras características de los pacientes monitoreados.

TABLA 3. DATOS DEMOGRÁFICOS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

	Total
Pacientes (F/M)	31 (6/25)
Edad (años)	46 (15) *
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	130,3 (67,9) *
Albúmina sérica (mg/dL) ^b	2,5 (0,7) *
Concentración valle de vancomicina (mg/L)	18,0 (14,7) *
cABC ₂₄ (mg.h/L) ^c	329,7 (129,9)

*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: $cABC_{24} = D / [(CLcr \times 0.79) + 15.7] \times 0.06$, D: dosis en mg.

Como indica la Tabla 3, 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 críticos.³⁹ Vale destacar que no se realizaron correcciones por hipoalbuminemia ya que,

si bien se conoce que la hipoalbuminemia aumenta la fracción de vancomicina libre en plasma, lo que aumenta el Vd y su eliminación,¹⁹ el estado del paciente crítico aumenta la permeabilidad de la vancomicina unida y libre. Por lo que el valor de vancomicina total resulta una medición fiable.⁴⁰

La dosis recomendada de vancomicina en adultos con función renal normal es de 30 mg/kg/día dividida en 2-4 dosis.^{8, 14, 17, 18, 20-23} 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 valores de C_{valle} de vancomicina, ya que para 5 pacientes se obtuvieron dos concentraciones.

En la Figura 5 se observan las dosis normalizadas administradas en 24 horas respecto a las C_{valle} determinadas de cada paciente. El 78% de las determinaciones no estaban dentro de los niveles terapéuticos; un alto porcentaje de pacientes (50%) presenta C_{valle} menores a 15 mg/L lo que puede llevar a un fracaso terapéutico y un 28% presenta C_{valle} por encima de 20 mg/L, lo que podría conducir a una nefrotoxicidad.

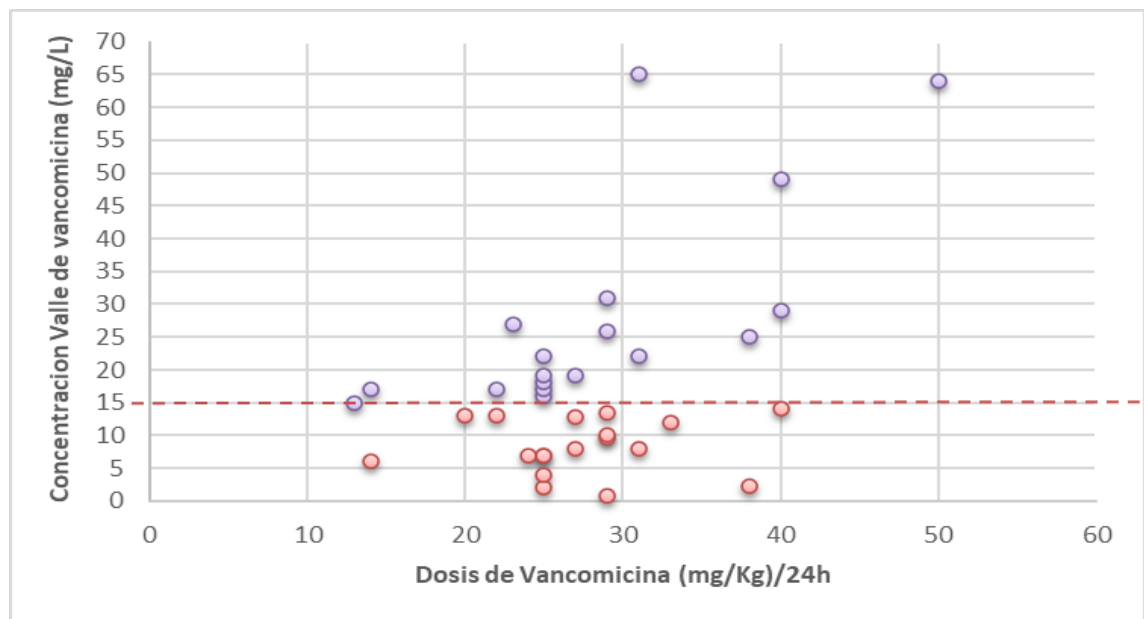


FIGURA 5. CONCENTRACIONES VALLE DE VANCOMICINA DE ACUERDO A LA DOSIS DIARIA ADMINISTRADA NORMALIZADA POR PESO. LA LÍNEA ROJA INDICA CONCENTRACIONES VALLE DE 15 MG/L.

Se realizaron 36 informes, y cada uno de ellos contuvo un comentario farmacoterapéutico aportando una sugerencia para la continuación del tratamiento con vancomicina en función del valor de C_{valle} obtenido. Los comentarios fueron: (i) continuar con la misma dosis y repetir el monitoreo 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 el monitoreo a los 7 días, probablemente por falta de costumbre y de protocolización 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 el monitoreo de vancomicina en forma sistemática en el futuro.

En el cálculo Cl_{cr} en pacientes obesos se utilizó la ecuación de Cockcroft-Gault con un factor de corrección del 40 %;³⁶ considerando que la vancomicina no es retenida en tejido adiposo por su hidrofiliidad. Algunos estudios evaluaron los requerimientos de dosis de vancomicina en pacientes obesos, donde indican que es necesario dosis menores o iguales si se compara con pacientes normales⁴¹ y otros concluyen que se necesitan más estudios para seguir evaluando este grupo de paciente.^{42,43}

Los valores de la relación entre el $cABC_{24}$ y las C_{valle} de vancomicina en estado estacionario se muestran en la Figura 6, donde se observa que la correlación es significativa ($p < 0,001$). Este análisis afirma que podemos utilizar correlación la determinación de C_{valle} para predecir el valor de ABC_{24} y establecer cambios de dosis. Algunos autores han indicado que el $cABC_{24}$ calculada con el Cl_{cr} está subestimada en comparación con ABC_{24} estimada basándonos en datos farmacocinéticos individuales.³⁴ En consecuencia, debe considerarse que una dosis más alta de vancomicina podría recomendarse inapropiadamente cuando se usa el $cABC_{24}$.^{34, 38}

De los 36 informes realizados de monitorización de vancomicina, 17 se acompañaron con el resultado bacteriológico, de los cuales 9 informaban el valor de CIM que correspondieron a 8 pacientes. Los microorganismos identificados fueron: *S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. aureus* y *E. faecalis*.

En la Tabla 4 se detallan los valores de $cABC_{24}/CIM$ y las respectivas C_{valle} 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 una $ABC_{24}/CIM \geq 400$, suponiendo que su comportamiento fuera lineal. Como se puede apreciar, sólo dos pacientes con una C_{valle} entre 15-20 mg/L logran un $cABC_{24}/CIM$ mayor a 400. Otros tres logran llegar a ese objetivo, pero sus C_{valle} están fuera del rango referenciado en literatura. Uno de los pacientes tenía una $CIM=2$ lo que implicaría necesariamente una dosis muy elevada para lograr el objetivo terapéutico.⁴⁴

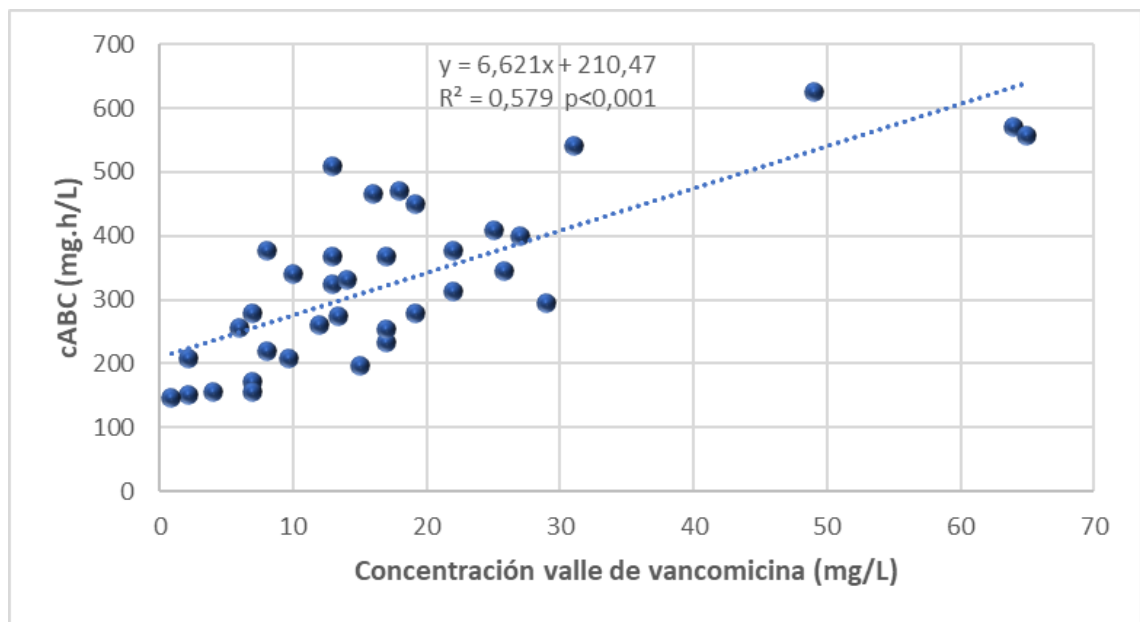


FIGURA 6. RELACIÓN ENTRE EL $cABC_{24}$ Y LAS CONCENTRACIONES VALLE DE VANCOMICINA EN ESTADO ESTACIONARIO.

A pesar de lo comentado anteriormente sobre la subestimación del $cABC$, se podría decir que se necesitarían dosis mayores a 2000 mg diarios en la mayoría de los casos de acuerdo al Cl_{cr} . La Tabla 4 muestra también un paciente con un Cl_{cr} elevado (259 mL/min), una C_{valle} de vancomicina obtenida en la primera instancia muy baja (2,1 mg/L) y una dosis diaria de 2000 mg de vancomicina. En este caso se debería haber comenzado con una dosis agresiva de 5000 mg por día para erradicar la infección y revertir el aumento de permeabilidad observado en este paciente que presentaba sepsis severa. En la segunda monitorización de C_{valle} , 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.

TABLA 4. 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 \geq 400.

Dosis diaria (mg)	C _{valle} (mg/L)	CIM (mg/L)	Cl _{cr} (mL/min)	cABC ₂₄ /CIM	Dosis para alcanzar ABC ₂₄ /CIM \geq 400
2000*	6	2	145	72,5	11000
1000	17	1	70	233	2000
2000	27	1	86	400	-
2000 ^(a)	31	1	59	541	1500
2000	18	1	70	469	-
2000	2,1	1 ^(b)	259	152	5000
3000	2,2	1 ^(b)	285	207	6000
2000	19,2	1	74	450	-
3000 ^(a)	12,9	1	105	508	-

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. C_{valle} concentración valle; Cl_{cr}: Clearance de creatinina.

** La dosis a alcanzar es muy agresiva debido a la CIM de este paciente.*

(a) En este caso se puede reducir la dosis.

(b) Corresponde al mismo paciente.

En la Tabla 5 se muestran los datos individuales de pacientes a los cuales se calculó la cABC₂₄/CIM considerando una CIM = 1, y la dosis que se debería proponer para alcanzar una ABC/CIM \geq 400. Sólo en 5 pacientes se alcanzó el objetivo, y en algunos con C_{valle} muy altas que ameritaban una disminución de dosis.

Parece obvio afirmar que el Cl_{cr} sigue siendo la determinante más importante en la farmacocinética de la vancomicina para lograr el objetivo terapéutico.^{44, 45}

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/día ⁴⁶ (Tabla 6). Nuestros pacientes con Cl_{cr} comprendidos entre 48 y 110 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.

TABLA 5. 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)	Clcr (mL/min)	$cABC_{24}/CIM$	Dosis para alcanzar $ABC_{24}/CIM \geq 400$
2000 ^(a)	13	95	367	2500
2000 ^(a)	17	95	367	2500
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	110	325	2500
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, C_{valle} concentración valle, Cl_{cr} : Clearance de creatinina. (a, b, c, d): 4 pacientes que tienen 2 determinaciones de C_{valle} de vancomicina.

TABLA 6 ALGORITMO DE DOSIS DE MANTENIMIENTO DE VANCOMICINA DE ACUERDO AL CL_{CR} .

Clcr (mL/min)	Dosis inicial (mg/Kg)	Intervalo de dosis (horas)	Régimen de mantenimiento
≤ 20	15	12	500 mg cada 24 horas
21- 50	20	8	500 mg cada 8 horas
51- 100	30	8	1 g cada 8 horas
101- 130	35	8	1 g cada 6 horas
131- 170	40	8	2 g cada 8 horas

Cl_{cr} : Clearance de creatinina

Si bien en general, se acepta que un objetivo del monitoreo 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 $ABC/CIM \geq 400$ debido a

una alta variabilidad interindividual. De acuerdo a algunos autores, concentraciones valle entre 15-25 mg/L se correlacionan mejor.⁴⁶ También, deberíamos señalar que el régimen empírico de uso común de 1 g cada 12 horas solo logró ABC_{24}/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 concentraciones terapéuticas.

Este estudio tiene algunas limitaciones que deberían corregirse en las siguientes etapas. Primero, no se registraron datos del estado clínico del paciente, lo que es fundamental para conocer la evolución del paciente. Segundo, las escasas determinaciones de CIM realizadas en esta etapa condicionaron los valores de $cABC_{24}/CIM$ calculados, y a su vez la cantidad de pacientes que alcanzaron valores ≥ 400 . En próximos estudios se debe recabar esta información. En este sentido, 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, se volvieron a monitorear pocos pacientes (5 de 31) luego de la primera determinación de C_{valle} .

CAPÍTULO 4

Conclusión

El porcentaje de pacientes con C_{valle} fuera de los niveles terapéuticos fue considerable, siendo en su mayoría niveles subterapéuticos. Es fundamental determinar el Cl_{Cr} y así establecer una nueva 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 de lograr una C_{valle} entre 15-20 mg/L no sería adecuado en algunos pacientes, y se deberían alcanzar C_{valle} 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, sería de vital importancia un monitoreo más frecuente para determinar cómo evolucionan las concentraciones y así poder realizar los ajustes posológicos rápidamente.

Este estudio fue el primer paso para implementar la farmacocinética clínica en la institución, y evidenció la importancia del monitoreo terapéutico y la individualización de la dosis.

Se obtuvieron pocas monitorizaciones o repeticiones después de informar la sugerencia de cambio de dosis en el informe farmacoterapéutico. Sin embargo, desde el Servicio de Farmacia percibimos una gran aceptación y colaboración del equipo médico y de laboratorio; recibiendo consultas por la continuidad y la instauración de la TDM para otros fármacos.

Capítulo 5

Bibliografía

- 1- Wagner JG. History of pharmacokinetics. Pharmacology & therapeutics [Internet]. 1981 [citado 25 abril 2020]; 12(3):537–562. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-0163725881900978/first-page-pdf>
- 2- Cáceres Guido PA. El Inicio de la Farmacocinética Clínica. Latin American Journal of Pharmacy [Internet]. 2007 [citado 25 abril 2020];(26):462–7. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Paulo_Caceres_Guido/publication/248400100_Historia_Farmacocinetica_Clinica/links/0046351dfe7c2e35b700000/Historia-Farmacocinetica-Clinica.pdf
- 3- Wagner JG. Farmacocinética clínica. [Internet]. Reverte; 1983 [citado 25 abril 2020];(1)1–2. Disponible en: https://books.google.com.ar/books?hl=es&lr=&id=cIJItwVGEbQC&oi=fnd&pg=PA1&dq=%22farmacocin%C3%A9tica+cl%C3%ADnica%22&ots=Dco9AE9IZa&sig=kEnGoWRXIV4kFQpOnmHpiMgxZg8&redir_esc=y#v=onepage&q=%22farmacocin%C3%A9tica%20cl%C3%ADnica%22&f=false
- 4- S.E.F.H [Internet]. Recomendaciones de la S.E.F.H. sobre Farmacocinética Clínica. 1997 [citado 19 julio 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/norma7.pdf>
- 5- Definitions of TDM &CT [Internet]. iatdmct.org. 2013 [citado 20 de mayo 2020]. Disponible en: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/aboutdefinitions-tdm-ct.html>
- 6- Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. British journal of clinical pharmacology [Internet]. 2007 [citado 25 abril 2020]; 46(2), 95-99. Disponible

en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2125.1998.00770.x>

- 7- Pai MP, Cottrell ML, Kashuba AD, Bertino Jr JS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases [Internet]. 2015 [citado 25 abril 2020];(8):252-62. Disponible en: https://login.live.com/login.srf?wa=wsignin1.0&rpsnv=12&ct=1423950033&rver=6.4.6456.0&wp=MBI_SSL_SHARED&wreply=https:%2F%2Fmail.live.com%2Fdefault.aspx%3Frru%3Dinbox&lc=3082&id=64855&mkt=es-es&cbcxt=mai
- 8- Pérez C. Medición de niveles plasmáticos. Revista chilena de Infectología [Internet]. 2002 [citado 16 Jul 2019];19 (1) Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100006
- 9- Escobar L, Gai M, Regueira T, Andresen M. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. Revista médica de Chile [Internet]. 2012 [citado 16 Jul 2019]; 140(6), 780-788. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S003498872012000600014&script=sci_arttext
- 10- Abdul-Aziz M, Alffenaar J, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. Intensive Care Medicine [Internet]. 2020 [citado 16 Jul 2019]; 46(6):1127-1153. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>
- 11- Mahmoud S, Shen C. Augmented Renal Clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing. Pharmaceutics [Internet]. 2017 [citado 16 mayo 2020]; 9:36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics9030036>

- 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* [Internet]. 2008 [citado 20 abr 2019]; 26(4):230-239. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X08726958>
- 13- Molina F, González M, Guerra A, Muñoz F, Mendoza R. Farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos en el paciente críticamente enfermo. Primera parte. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. [Internet]. 2016 [citado 20 abr 2020]; 16(2):95-101. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2016.03.002>
- 14- Schilling A, Neuner E, Rehm SJ. Vancomycin: A 50-something-yearold antibiotic we still don't understand. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. [Internet]. 2011 [citado 18 Jul 2019]; 78(7):465-471. Disponible en: https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/issues/articles/media_5ec3d1b_465.pdf
- 15- Drugbank.ca. Vancomycin. DrugBank [Internet]. 2019 [citado 11 abril 2019] Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00512>
- 16- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Vancomycin, CID=14969. [Internet]. 2019 [citado 14 agosto 2019] Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vancomycin>
- 17- 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%E1lisisFarmacocin%E9ticoFarmacodin%E1mico.pdf;jsessionid=6631674F4D76D45E3230149C8BAE5FA5?sequence=1

- 18- 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/>
- 19- Rybak M. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2006 [citado 30 agosto 2020];42(Supplement_1): S35-S39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16323118/>
- 20- 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 Diseases Pharmacist. Am J Health-Syst Pharm [Internet]. 2009 [citado 16 abril 2020]; 66 (1):82-98 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106348>
- 21- Villena R, González CA, Nalegach M.E, Vásquez A, Villareal M, Drago M. Monitoreo terapéutico de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico. Revista Chilena de Infectología [Internet]. 2014 Junio [citado 16 Jul 2019]; 31(3): 249-253. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000300001>
- 22- 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**. [Internet]. 2016 [citado 18 Jul 2019]; 28(4):380-386. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28099635>
- 23- Sanchez A, Osuna C, di Libero E, Naninni E. Cuadernillos de Formación Médica Continua. Vancomicina [Internet]. Numero V. Buenos Aires: SADI; agosto 2015. [citado 16 Jul 2019]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1Tq_1Lto6IPb-RoRMRmzzZ0zZFj2txsdU/view

- 24- Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature reviews. PubMed. NCBI [Internet]. 2012 [citado 18 Jul 2019]; 68(9):1243-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411630/>
- 25- 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 [Internet]. 2013 [citado 18 marzo 2020]; 57(2):734-744. Disponible en: <https://aac.asm.org/content/aac/57/2/734.full.pdf>
- 26- 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 [Internet]. 2019 [citado 18 marzo 2020];46(4):292-301. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1440-1681.13066>
- 27- Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. Pharmacology research & perspectives [Internet]. 2018 [citado 18 marzo 2020]; 6(4): e00420. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/prp2.420>
- 28- 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 [Internet]. 2014 [citado 18 Jul 2019]; 26(7):473-7 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027425>
- 29- 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)

- 30- Creatinina [Internet]. Es.wikipedia.org. 2020 [citado 5 febrero 2020]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Creatinina&oldid=118634874>
- 31- Levey A, Coresh J, Bolton Ke, Culeton B, Harvey Ke, Ikizler T et al. Ke/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>
- 32- 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 [Internet]. 2017 [citado 21 febrero 2020] ;22(1):41-47 Disponible en: <https://www.jppt.org/doi/abs/10.5863/1551-6776-22.1.41>
- 33- 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/file.res/SHC%20Vancomycin%20Dosing%20Guide.pdf
- 34- 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 [Internet]. 2014[citado 14 de abril del 2020]; 46(1), 21-29. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2014.46.1.21>
- 35- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine clearance from serum creatinine. Nephron [Internet]. 1976 [citado 18 Jul 2019]; 16: 31-41 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>
- 36- Kane SP. Creatinine Clearance Calculator. ClinCalc. [Internet]. 2019 [citado 11 setiembre del 2020] Disponible en: <https://clincalc.com/Kinetics/CrCl.aspx>

- 37- Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who.int. 2020 [citado 7 septiembre 2020]. Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 38- 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 [Internet]. 2004 [citado 14 de abril del 2020]; 43 (925–942). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200443130-00005>
- 39- Yap FHY, Joynt GM, Buckley TA, Wong ELY. Association of Serum Albumin Concentration and Mortality Risk in Critically Ill Patients. Anaesthesia and Intensive Care [Internet]. 2002 [citado 21 febrero 2020]; 30(2), 202–207. Disponible: <https://doi.org/10.1177/0310057X0203000213>
- 40- Kovacevic T, Miljkovic B, Mikov M, Stojisavljevic Satara S, Dragic S, Momcicevic D et al. The Effect of Hypoalbuminemia on the Therapeutic Concentration and Dosage of Vancomycin in Critically Ill Septic Patients in Low-Resource Countries. Dose-Response [Internet]. 2019 [citado 12 September 2020];17(2):155932581985041. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1559325819850419#articleCitationDownloadContainer>
- 41- Lin H, Yeh D, Levine A. Daily vancomycin dose requirements as a continuous infusion in obese versus non-obese SICU patients. Critical Care [Internet]. 2016 [citado 12 September 2020];20(1). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/305264860_Daily_vancomycin_dose_requirements_as_a_continuous_infusion_in_obese_vs_non-obese_SICU_patients
- 42- Winter M, Guhr K, Berg G. Impact of Various Body Weights and Serum Creatinine Concentrations on the Bias and Accuracy of the Cockcroft-Gault Equation. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy

[Internet]. 2012 [citado 7 setiembre 2020];32(7):604-612. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22576791/>

43- Edward G. Farmacocinética alterada de la vancomicina en pacientes obesos y con obesidad mórbida: lo que hemos aprendido durante los últimos 30 años, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. [Internet]. 2012 [citado 11 setiembre del 2020];67(6):1305-1310. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dks06>

44- Tkachuk S, Collins Ke, Ensom MHH. The Relationship Between Vancomycin Trough Concentrations and AUC/MIC Ratios in Pediatric Patients: A Qualitative Systematic Review. *Pediatr Drugs* [Internet]. 2018 [citado 14 de abril del 2020]; 20, 153–164. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0282-4>

45- Del Mar Fernández de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2007 [citado 14 de abril del 2020]; 33, 279–285. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-006-0470-5>

46- Tsai D, et al. Optimised dosing of vancomycin in critically ill Indigenous Australian patients with severe sepsis. *Anaesthesia and intensive care* [Internet]. 2018 [citado 14 de abril del 2020]; vol. 46, no 4, p. 374-380. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0310057X1804600405>

Anexo 1

	SOLICITUD DE MONITORIZACIÓN DE VANCOMICINA		Fecha: / /	
			Servicio:	
Paciente:		HC:	Edad:	Peso:
Medico 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		
		Albumina en sangre: _____ g/dL		
<u>Extracción de la muestra</u>		Resultado: _____ mg/L		
Fecha: / /				
Hora:				
<u>Comentario Farmacoterapéutico:</u>				