

00559



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

MONITOREO TERAPEUTICO
DE VANCOMICINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS
(ORIENTACION BIOFARMACIA)
P R E S E N T A :
Q.F.B. ANA LUISA ROBLES PIEDRAS

Handwritten signature



MEXICO, D.F.

2000



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 SEGÚN EL TEMA:

Presidente: Dr. Héctor Ponce Monter
Vocal: M. en C. Dinora Fabiola González Esquivel
Secretario: Dr. Andrés Navarrete Castro
Primer suplente: M. en C. Liz Jannet Medina Reyes
Segundo suplente: M. en C. María de Lourdes Mayet Cruz

Sitio donde se desarrolló el tema:

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ.

SUSTENTANTE: Q.F.B. ANA LUISA ROBLES PIEDRAS.

ASESOR DEL TEMA: DRA. HELGI JUNG COOK.

AGRADECIMIENTOS:

A LA DRA. HELGI JUNG COOK POR SU DEDICACION Y VALIOSA
ENSEÑANZA.

A LA Q.F.B. EVA HILDA GONZALEZ, POR SUS ENSEÑANZAS Y APOYO
INCONDICIONAL PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

AL EQUIPO DE QUIMICOS QUE CONFORMAN EL PERSONAL DEL
LABORATORIO DE QUIMICA DEL INCICH POR SU COOPERACION.

A LA DRA. FELA VISO GUROVICH POR SU GRAN APOYO
DESINTERESADO.

DEDICATORIAS:

A MIS PADRES, ISABEL Y LEONARDO POR SU APOYO INFINITO.

A JAVIER, POR LA IMPORTANCIA DECISIVA QUE HA TENIDO SU
PRESENCIA EN MI VIDA.

**EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACION SE REALIZO EN EL LABORATORIO
DE QUIMICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHAVEZ,
BAJO LA DIRECCIÓN DE LA DRA. HELGI JUNG COOK Y LA ASESORIA DE LA
Q.F.B. EVA HILDA GONZALEZ LOPEZ.**

INDICE GENERAL.**Página**

1. Introducción	1
2. Generalidades.	3
2.1. Vancomicina.	6
2.1.1. Mecanismo de acción.	8
2.1.2. Propiedades farmacocinéticas.	8
2.1.2.1. Absorción.	8
2.1.2.2. Cinética de disposición.	10
2.1.2.3. Distribución.	10
2.1.2.4. Metabolismo/excreción.	10
2.1.3. Poblaciones especiales.	11
2.1.3.1. Pacientes en tratamiento de diálisis.	11
2.1.3.2. Pacientes con falla renal.	12
2.1.3.3. Pacientes obesos.	12
2.1.3.4. Pacientes con quemaduras.	13
3. Parte experimental.	14
3.1. Método analítico para cuantificar vancomicina en suero.	14
3.1.1. Descripción del método.	14
3.1.2. Equipo.	15
3.1.3. Reactivos.	15
3.1.3.1. Frasco reactivo S.	15
3.1.3.2. Frasco reactivo T.	15
3.1.3.3. Frasco reactivo P.	15
3.1.3.4. Callbradores.	15

3.1.3.5. Controles.	16
3.1.3.6. Amortiguador de dilución.	17
3.1.4. Curva de calibración.	17
3.2. Monitoreo de vancomicina.	17
3.2.1. Selección de individuos	17
3.2.2. Toma de muestras	17
3.2.3. Procedimiento de ensayo.	18
3.2.4. Análisis de las muestras de vancomicina en suero.	18
3.2.5. Control de calidad interno.	19
3.2.5.1. Control de calidad interanálisis.	19
3.2.6. Análisis farmacocinético de los datos.	20
4. Resultados.	22
4.1. Método de IEPF para la cuantificación de vancomicina en suero.	22
4.2. Calibración.	22
4.3. Control de calidad interanálisis.	22
4.4. Monitoreo de la vancomicina.	26
5. Discusión.	39
5.1. Método analítico.	39
5.2. Limitaciones del método.	39
5.3. Monitoreo terapéutico de la vancomicina.	40
5.3.1. Variabilidad interindividual.	40
5.3.1.1. Relación entre la dosis y los niveles de vancomicina en suero.	40
5.3.1.2. Relación entre la edad y los niveles de vancomicina en suero.	45
5.3.1.3. Relación entre el género y los niveles de vancomicina en suero.	51
5.3.1.4. Relación entre la depuración de creatinina y los niveles de vancomicina en suero.	51

5.4.	Diseño de regímenes terapéuticos.	69
5.4.1.	Nomograma de Moellering.	70
5.4.2.	Nomograma de Matzke.	70
5.4.3.	Método Lake.	71
5.4.4.	Método Rodvold	71
5.4.5.	Métodos de dosificación basados en parámetros farmacocinéticos individuales	71
5.5.	Comparación de los métodos propuestos.	81
6.	Conclusiones.	83
7.	Bibliografía.	84

INDICE DE FIGURAS.

Número de Figura		Página
1	Estructura de la vancomicina.	2
2	Curva de calibración de vancomicina en suero.	25
3	Gráfico de control de calidad de vancomicina en suero. Control bajo. Límites reportados por el proveedor.	28
4	Gráfico de control de calidad de vancomicina en suero. Control bajo. Límites en condiciones de rutina.	28
5	Gráfico de control de calidad de vancomicina en suero. Control medio. Reportado por el proveedor.	30
6	Gráfico de control de calidad de vancomicina en suero. Control medio. Condiciones de rutina.	30
7	Gráfico de control de calidad de vancomicina en suero. Control alto. Reportado por el proveedor.	32
8	Gráfico de control de calidad de vancomicina en suero. Control bajo. Condiciones de rutina.	32
9	Dosis de vancomicina por Kg de peso corporal vs. concentración mínima de vancomicina en suero.	42
10	Dosis de vancomicina por Kg de peso corporal vs. concentración máxima de vancomicina en suero.	43
11	Dosis de vancomicina por Kg de peso corporal vs. número de pacientes.	44
12	Edad vs. concentración mínima de vancomicina en suero.	47
13	Edad vs. concentración máxima de vancomicina en suero.	48
14	Edad vs. concentración sérica mínima/dosis.	49
15	Edad vs. concentración sérica máxima/dosis.	50
16	Género vs. concentración sérica mínima/dosis. (hombres)	53

17	Género vs. concentración sérica mínima/dosis. (mujeres)	54
18	Género vs. concentración sérica máxima/dosis. (hombres)	55
19	Género vs. concentración sérica máxima/dosis. (mujeres)	56
20	Creatinina sérica vs. concentración de vancomicina en suero.	57
21	Depuración de creatinina calculada (Cockcroft-Gault) vs. concentración de vancomicina en suero.	58
22	Creatinina sérica vs. concentración de vancomicina en suero de pacientes con función renal normal.	59
23	Depuración de creatinina calculada (Cockcroft-Gault) vs. concentración de vancomicina en suero de pacientes con función renal normal.	61
24	Depuración de vancomicina calculada mediante la ec. 4 vs. concentración de vancomicina en suero.	62
25	Depuración de vancomicina calculada mediante la ec. 4 vs. Ln de la concentración de vancomicina en suero.	63
26	Depuración de creatinina calculada mediante la ec. de Cockcroft-Gault vs. depuración de vancomicina calculada mediante la ec. 4.	64
24	Depuración de creatinina calculada mediante la ec. de Cockcroft-Gault vs. depuración de vancomicina calculada mediante la ec. 4 en pacientes con función renal normal.	66
25	Nomograma de Moellering.	74
26	Nomograma de Matzke.	76

INDICE DE TABLAS.

Número de Tabla		Página
1	Parámetros farmacocinéticos de vancomicina en varias poblaciones de pacientes adultos.	9
2	Concentraciones de los calibradores de vancomicina del sistema TDx.	16
3	Concentraciones de los controles de vancomicina del sistema TDx.	16
4	Compuestos que muestran reactividad cruzada menor al 1% en la determinación de vancomicina en suero.	24
5	Control de calidad de la determinación de vancomicina en suero. Concentración obtenida para el control bajo.	27
6	Control de calidad de la determinación de vancomicina en suero. Concentración obtenida para el control medio.	29
7	Control de calidad de la determinación de vancomicina en suero. Concentración obtenida para el control alto.	31
8	Datos de los pacientes del INCICH utilizados para el estudio farmacocinético de la vancomicina.	33
9	Parámetros farmacocinéticos calculados a partir del valor de creatinina sérica.	37
10	Comparación de la correlación entre la depuración de vancomicina y la depuración de creatinina reportada por Ducharme y Col. y Birt y Col. y la obtenida en el presente estudio realizado en el INCICH.	67
11	Monitoreo de la terapia con vancomicina vía intravenosa en la práctica clínica.	71
12	Carta de dosificación de vancomicina adaptada del nomograma de Moellering.	75
13	Guía para la dosificación de vancomicina: Método Lake.	77
14	Guía para la dosificación de vancomicina: Método Rodvold.	78

15	Método Sawchuck-Zaske para la determinación de la velocidad de infusión y dosis a administrar basándose en parámetros farmacocinéticos.	79
16	Dosis recomendada aplicando los métodos propuestos	80

1. INTRODUCCION.

La vancomicina (figura 1) es un fármaco utilizado en el tratamiento de infecciones severas que pueden resultar fatales, por lo que es muy importante alcanzar rápidamente las concentraciones séricas terapéuticas y mantener estos niveles. Debido a que algunos pacientes con terapia antibiótica son enfermos graves y con el metabolismo alterado, el monitoreo resulta imprescindible para determinar un régimen de dosificación adecuado. El monitoreo está diseñado para asegurar la eficacia e identificar toxicidades potenciales. Algunos autores recomiendan el monitoreo terapéutico de la vancomicina para pacientes que se encuentren recibiendo terapia concomitante con agentes de nefrotoxicidad conocida, como en el caso de los aminoglucósidos; pacientes con falla renal, incluyendo a aquellos bajo tratamiento de diálisis; pacientes con función renal cambiante, incluyendo a neonatos prematuros; pacientes a los cuales se les administren grandes dosis de vancomicina [1,2].

En México, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, se lleva a cabo la medición de niveles séricos de vancomicina en pacientes hospitalizados, y tomando en consideración de que es un fármaco que presenta una gran variabilidad interindividual, se llevó a cabo el presente trabajo cuyos objetivos fueron los siguientes:

1. Determinar las variables fisiológicas que puedan influir en los niveles séricos de vancomicina obtenidos y,
2. Proponer el uso de parámetros farmacocinéticos que permitan diseñar regímenes de dosificación para la individualización de la terapia con este fármaco.

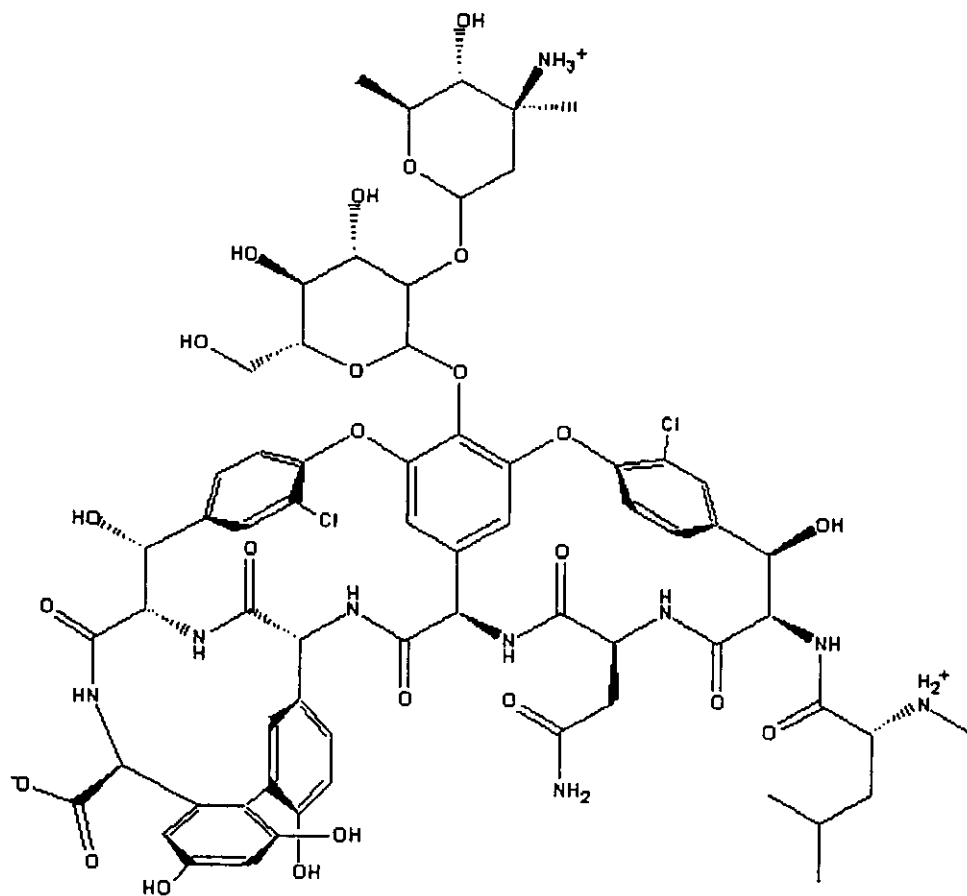


FIGURA 1. Estructura de la vancomicina.

2. GENERALIDADES.

2.1. Monitoreo terapéutico de la vancomicina.

El objetivo primario del monitoreo de fármacos es el de ofrecer un mejor cuidado del paciente mediante la individualización del tratamiento farmacológico, es decir, maximizar en el menor tiempo posible, el beneficio de los fármacos prescritos y minimizar los riesgos de toxicidad para cada paciente en particular. Es importante comprender la necesidad de un tratamiento individualizado, ya que la dosis usual de la mayoría de los fármacos puede tener un efecto mínimo en algunas personas, producir una toxicidad grave en otras y ser adecuada en el resto.

Actualmente, la individualización del tratamiento se centra en 3 áreas:

1. Las relaciones empíricas de dosis-respuesta;
2. La experiencia e intuición del médico; y
3. La interpretación de la respuesta clínica observada en el paciente. [3,4,5]

La dosificación usualmente se inicia con dosis bajas que se supondría que darían como resultado bajos niveles del fármaco en sangre, y se va incrementando hasta obtener el efecto deseado. A pesar de las recomendaciones de dosificación del fabricante del medicamento, se llegan a presentar reacciones tóxicas [4,6,7,8]; así que, al no contar con una monitorización de los fármacos, los médicos dependen del método de prueba y error para dar la dosis adecuada de fármaco que produciría la concentración plasmática necesaria para el control de la enfermedad y si un primer fármaco no produce la respuesta buscada, se cambia por otro fármaco, aumentando los riesgos de efectos secundarios debidos a interacciones medicamentosas.

Durante los últimos años, se ha relacionado la concentración de los fármacos dentro de un sistema biológico con su actividad farmacológica y gracias al desarrollo de tecnologías de alta especificidad y reproducibilidad, se ha

establecido que es necesaria una concentración mínima efectiva en plasma para alcanzar el efecto terapéutico. Actualmente se acepta que existe un margen óptimo de concentración plasmática dentro del cual el efecto terapéutico puede ser predicho para la mayoría de los pacientes. El aspecto más importante del monitoreo de fármacos es el hecho de que la intensidad del efecto farmacológico se relaciona más estrechamente con la concentración plasmática que con la dosis del fármaco.

Debido a las grandes diferencias individuales tanto en el rango como en la extensión de la absorción, en la distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, la misma dosis puede tener efectos distintos en individuos diferentes, e incluso en el mismo individuo en diferentes momentos. Al monitorear la concentración plasmática del fármaco, se pueden identificar las características propias de cada individuo y ajustar la dosis para el mismo, proporcionando una terapia efectiva sin el riesgo de crisis tóxicas y/o terapéuticas [5,7,8,9,10].

Existen diversas situaciones que justifican que un medicamento deba ser monitorizado:

- **Variabilidad interindividual:** aquellos fármacos cuya correlación dosis administrada/concentración plasmática es muy variable entre los distintos pacientes. Ello puede deberse a la vía de administración, edad, constitución genética, inducción enzimática, hábitos y forma farmacéutica.
- **Margen terapéutico estrecho:** un exceso en la dosificación puede llevar a la toxicidad.
- **Factores fisiopatológicos:** principalmente aquellos que afectan al metabolismo y excreción del fármaco, tales como insuficiencia hepática, renal y cardíaca, enfermedades pulmonares, enfermedades tiroideas, desnutrición, mala absorción, etc. Asimismo, situaciones fisiológicas como el embarazo pueden afectar a los parámetros farmacocinéticos.

- **Vigilancia del tratamiento prescrito:** fundamental en pacientes ambulatorios para comprobar el buen o mal cumplimiento de la posología prescrita.
- **Cinética de eliminación no lineal:** un aumento pequeño en la dosis, produce un aumento inesperado de los niveles séricos del fármaco.
- **Producción de metabolitos activos:** metabolitos que se deben tener en cuenta para valorar la respuesta farmacológica del fármaco original.
- **Interacciones medicamentosas:** la administración conjunta de dos fármacos puede originar modificaciones en la actividad de los mismos [5,9].

Para llevar a cabo la monitorización de concentraciones séricas de vancomicina se han sugerido varios intervalos terapéuticos y tiempos de muestreo; sin embargo, el más aceptado es el propuesto por Geraci [11], que recomienda concentraciones máximas de 30-40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (a los 30 minutos de terminada la infusión de 1 hora de duración) y concentraciones mínimas de 5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Los resultados clínicos sugieren que la concentración recomendada por Geraci de concentración máxima 30-40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, es adecuada para combatir a la mayoría de los microorganismos.

Por otro lado, para que un microorganismo dado sea considerado como susceptible, la concentración mínima inhibitoria (CMI) del antibiótico debe ser igual o menor que las concentraciones séricas alcanzadas; preferentemente, la concentración máxima deberá ser 4 veces la CMI del microorganismo patógeno [3,8].

Dado que la vancomicina se emplea en el tratamiento de infecciones severas, es muy importante alcanzar rápidamente las concentraciones séricas terapéuticas y mantener estos niveles, por lo que el monitoreo resulta imprescindible para con ello determinar un régimen de dosificación adecuado. Más aún, el monitoreo es crítico en el control de la toxicidad, principalmente la ototoxicidad. La pérdida de oído se debe al daño originado en el octavo nervio craneal, el nervio auditivo.

Esta sordera puede ser permanente y normalmente comienza con la imposibilidad de oír sonidos de alta frecuencia. La toxicidad en el octavo nervio craneal resulta como consecuencia de una exposición prolongada a concentraciones séricas elevadas del fármaco. El segundo riesgo es el de daño renal, que es aún más probable en pacientes que ya tienen algún deterioro de la función renal y existe mayor riesgo en pacientes que necesitan más de un ciclo de terapia antibiótica [3,4,12,13].

Con base en lo anterior se ha encontrado que los niveles séricos de vancomicina deben medirse con la finalidad de:

- Asegurar niveles máximos adecuados y, por consiguiente, aumentar la incidencia de éxito en el control de la infección.
- Controlar niveles máximos excesivos que producen la toxicidad vestibular.
- Controlar niveles estacionarios excesivos reduciendo así el riesgo de nefrotoxicidad.
- Individualizar el tratamiento, puesto que los parámetros farmacocinéticos varían significativamente entre individuos.
- Controlar la acumulación sérica del fármaco en pacientes con disfunción renal, ya que esta acumulación aumenta el riesgo de daño tóxico renal [8,12,14,15].

2.2. Vancomicina. $C_{66}H_{75}N_9O_{24} \cdot HCl$.

La vancomicina es un antibiótico derivado del microorganismo *Nocardia orientalis* (antes *Streptomyces orientalis*) (Figura1). Es un glucopéptido tricíclico con un peso molecular de 1449 Daltons. Es un agente antimicrobiano que usualmente se dispensa como clorhidrato de vancomicina en polvo soluble en agua y es activo contra la mayoría de los microorganismos gram positivos: estreptococos, corynebacterias, clostridia, listeria y bacilos, siendo especialmente útil en el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos resistentes a meticilina y cefalosporinas. Es un bactericida contra la mayoría de los microorganismos susceptibles, pero con algunos de ellos, actúa como agente bacteriostático [16].

La vancomicina es un fármaco de estrecho espectro antimicrobiano debido a que principalmente actúa contra bacterias gram positivas. El *Staphylococcus aureus*, y el *Staphylococcus epidermidis*, incluyendo cepas meticilin-resistentes, son susceptibles a concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de 1 a 5 µg/mL, sin embargo, se ha encontrado que la concentración mínima inhibitoria para *S. epidermidis in vitro* puede llegar a estar entre 10 y 20 µg/mL. La vancomicina presenta sinergismo con la estreptomina en el tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus faecalis*, también es de utilidad en el tratamiento de enteritis estafilocócica y enterocolitis. La vancomicina es solo bacteriostática contra la mayoría de los enterococos (*Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*) con concentraciones mínimas inhibitorias *in vivo* mayores de 50 µg/mL. Para evitar una posible aparición de resistencia adquirida, se recomienda el uso controlado de la vancomicina en los siguientes casos [17]:

- Tratamiento de infecciones serias debido a microorganismos gram positivos resistentes a los fármacos beta-lactámicos.
- Tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gram positivos o en la profilaxis quirúrgica en pacientes con alergias a antibióticos beta-lactámicos.
- Tratamiento de colitis causada por *Chlostridium difficile* previamente documentada y que haya fallado la terapia con metronidazol.
- Tratamiento en casos de endocarditis.
- Tratamiento para procedimientos quirúrgicos que involucran la implantación de materiales prostéticos, una alta proporción de infecciones causadas principalmente por estafilococos coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus*.
- Tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gram positivos en neonatos prematuros.
- Administración intravitreal durante las cirugías.

2.2.1. Mecanismo de acción.

La vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles, al unirse con las terminaciones D-alanil-D-alanina en las unidades precursoras de la pared de la bacteria, impidiendo la segunda etapa de la síntesis de péptidoglicano. A diferencia de las penicilinas, que actúan principalmente en la inhibición de la tercera etapa de la síntesis de peptidoglicano lo cual previene el entrecruzamiento de éstos que da a la célula su fortaleza, la vancomicina impide la transferencia y la adición de los bloques de muramilpentapéptido que forman en sí la molécula de peptidoglicano; asimismo, la vancomicina posee otros efectos dañinos sobre el metabolismo de las bacterias: (1) interrumpe la síntesis de la pared celular de la bacteria, (2) interfiere con la síntesis de ARN, y (3) daña las membranas citoplasmáticas. La multiplicidad de los sitios de acción puede explicar que sea raro el desarrollo de resistencia adquirida a este antibiótico [3].

2.2.2. Propiedades farmacocinéticas.

Las propiedades farmacocinéticas de la vancomicina han sido ampliamente estudiadas. En la tabla 1 se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos informados en la literatura. [3,18].

2.2.2.1. Absorción.

La absorción sistémica de la vancomicina por vía oral es, en general, muy baja, por lo que para el tratamiento de infecciones sistémicas serias, la vancomicina se administra parenteralmente por infusión intravenosa [3,13,19]. Cuando la vancomicina se administra por infusión intravenosa demasiado rápida, se puede presentar el síndrome de cuello rojo, mientras que si la infusión es lenta, puede dar lugar a hipotensión. Para el tratamiento de infecciones sistémicas graves, no se recomienda su administración por vía intramuscular ya que puede ser demasiado dolorosa y causar además, eritema localizado e inflamación [13,20].

TABLA 1.

Parámetros farmacocinéticos (media \pm DE) de vancomicina en varias poblaciones de pacientes adultos. ^[13]

	$V_{d,ee}$ (L/Kg) ^a	$t_{1/2,\alpha}$ (h)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	Cl (mL/min)
Función renal normal	0.587 \pm 0.04		7.7 \pm 1.8	86.1 \pm 8.9 ^b
	0.490 – 1.25	0.105 – 0.13	4.7 – 11.2	74.3 – 96.2
	0.430 – 1.48 ^c			
Función renal variable				
Clcr > 70 ml/min/1.73 m ²	0.50 \pm 0.20	0.40 \pm 0.20	5.2 \pm 2.6	98.4 \pm 24.3 ^b
Clcr 40-70 ml/min/1.73 m ²	0.59 \pm 0.27	0.49 \pm 0.32	10.5 \pm 3.6	52.6 \pm 17.7 ^b
Clcr < 39 ml/min/1.73 m ²	0.64 \pm 0.18	0.51 \pm 0.21	19.9 \pm 10.2	31.3 \pm 14.9 ^b
Clcr > 60 mL/min	0.72 \pm 0.35		9.1 \pm 2.8	62.7 \pm 25.3
Clcr 10-60 mL/min	0.89 \pm 0.31		32.3 \pm 19.3	28.3 \pm 16.0
Clcr < 10 mL/min	0.9 \pm 0.21		146.7 \pm 65.5	4.87 \pm 2.6
Enfermedad renal terminal				
Clcr < 5 mL/min	1.00 \pm 0.12	1.13 \pm 0.25	121.3 \pm 8.2	5.6
	2.92 \pm 0.45 ^c			
Geriátricos edad promedio 68.5 años	0.76 \pm 0.06	0.13 \pm 0.03	12.14 \pm 0.77	60 \pm 3.3
	1.92 \pm 0.30 ^c			
Obesos >90% sobrepeso	0.26 \pm 0.26 TBW			187.5 \pm 64.7
	0.68 \pm 0.07 IBW			
Daños por quemadura >10% BSA	0.59 \pm 0.17			142.8 \pm 34.5
Abuso fármacos intravenosos	0.56 \pm 0.12			98 \pm 29.7

^a volumen de distribución aparente en el estado estacionario; $t_{1/2,\alpha}$, vida media de distribución; $t_{1/2,\beta}$, vida media de eliminación; Cl, depuración corporal total; Clcr, depuración de creatinina; BSA superficie de area corporal; TBW peso corporal total; IBW peso corporal ideal.

^b ml/min/1.73 m².

^c vida media de la segunda fase de distribución en un modelo de tres compartimientos.

2.2.2.2. Cinética de disposición.

El perfil tiempo-concentración se describe mejor con un modelo abierto de 2 ó 3 compartimientos [21,22,23,24,25]. Después de la administración intravenosa, la vida media de la fase temprana de distribución, es de 7 minutos, la cual es seguida por una segunda fase de distribución con una vida media de 30 a 90 minutos [23,24].

2.2.2.3. Distribución.

El volumen de distribución aparente se aproxima o excede ligeramente al agua corporal total, aún cuando en pacientes obesos parece ser significativamente mayor que en pacientes normales así como en pacientes con enfermedad renal terminal y en pacientes geriátricos, lo cual puede deberse a cambios en la circulación periférica y una alteración en la unión a proteínas [23,26,27].

La vancomicina al ser administrada por vía intravenosa, penetra las meninges inflamadas, alcanzando aproximadamente un 15% de los niveles encontrados en suero [20], en presencia de inflamación también penetra al líquido pleural, pericardial, ascítico, sinovial o biliar [3,20].

2.2.2.4. Metabolismo/Excreción.

La vancomicina se excreta principalmente vía filtración glomerular con cierta evidencia de una posible secreción tubular. En pacientes con función renal normal, el 80-90% de una dosis administrada por vía intravenosa se excreta en la orina dentro de 24 horas. Se ha encontrado que la depuración total de la vancomicina se correlaciona linealmente con la depuración de creatinina [28,29,30]. La vida media de eliminación en pacientes con función renal normal es de 2.9 a 13.3 horas, y se incrementa en proporción a la disminución de la depuración de creatinina [18,30]. En pacientes anéfricos la vancomicina se elimina lentamente mediante vías y mecanismos aún desconocidos. No se elimina por medio de hemodiálisis ni por diálisis peritoneal ambulatoria continua, aunque en este último,

se ha reportado que la eliminación está relacionada con el grado de inflamación de la membrana peritoneal [31,32,33,34,35].

2.2.3. Poblaciones especiales.

Debido a la gran variabilidad que se presenta entre pacientes, existen ciertas poblaciones a las cuales se les debe prestar especial atención en el monitoreo de la vancomicina, tales como pacientes en tratamiento de diálisis, con falla renal, pacientes obesos o pacientes con quemaduras.

2.2.3.1. Pacientes en tratamiento de diálisis.

Los procedimientos que se han evaluado para conocer la influencia de la diálisis en la disposición de la vancomicina incluyen: hemodiálisis, diálisis peritoneal intermitente y diálisis peritoneal ambulatoria continua. Se ha encontrado que la hemodiálisis no afecta la velocidad de eliminación de la vancomicina, por lo que no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes bajo este tratamiento [23,26,36]. La diálisis peritoneal ambulatoria continua fue introducida en 1976 como una alternativa a la hemodiálisis para el mantenimiento de pacientes con enfermedad renal terminal [34] y, en los últimos años se ha convertido en la mejor alternativa para dichos pacientes; sin embargo, una de las mayores complicaciones lo constituye la peritonitis, que es causada predominantemente (más del 40% de los casos) por cocos gram positivos. En estas infecciones la vancomicina es el antibiótico de elección y puede administrarse por las vías convencionales o bien, dentro de la cavidad peritoneal. Aún cuando se han realizado numerosos estudios al respecto, la eliminación de la vancomicina durante la diálisis peritoneal tanto continua como intermitente aún es tema de discusión, ya que los valores de depuración son muy variables (4-19.8 ml/min) [37,38]. Por ejemplo, cuando la vancomicina se administra por vía intravenosa en pacientes con peritonitis, se ha encontrado una disminución del 40% en las concentraciones plasmáticas durante las primeras 15 horas de tratamiento, de tal modo que en estos casos es necesario realizar un ajuste de dosis para mantener

los niveles de fármaco en sangre dentro del intervalo terapéutico [32]. Asimismo, cuando se administra por vía intraperitoneal, aunque la transferencia de la vancomicina del peritoneo hacia el flujo sanguíneo ocurre rápidamente y en gran cantidad, la transferencia desde la sangre hacia el peritoneo, ocurre muy lentamente [33], ya que por ejemplo, se ha reportado que en esta población la vida media de la vancomicina después de su administración por vía intraperitoneal en pacientes no infectados, es de aproximadamente 105 horas [31], en comparación con 184 horas en pacientes con peritonitis.

Cuando la vancomicina se administra intraperitonealmente, se absorbe aproximadamente un 35 a 65% de la dosis en pacientes no infectados, sin embargo, en pacientes con peritonitis se absorbe un 75 a 90% [39]. Aunque el potencial de nefrotoxicidad no es la principal preocupación en pacientes con falla renal terminal, la posibilidad de causar ototoxicidad en esta población de pacientes que son incapaces de eliminar el fármaco sí lo es, por lo que se deben de prevenir altas concentraciones de vancomicina en sangre, mediante el monitoreo terapéutico del mismo [4,40].

2.2.3.2. Pacientes con falla renal.

Los pacientes con falla renal han sido la población en la que más se ha estudiado la disposición de la vancomicina [18,23,26,30]. Dado que la vancomicina se elimina predominantemente por vía renal, se ha observado una progresiva prolongación de la vida media de eliminación y, por consiguiente, una reducción de la depuración de la misma, conforme la función renal disminuye.

2.2.3.3. Pacientes obesos.

Debido a que la obesidad provoca cambios fisiológicos, se ha demostrado que los pacientes obesos presentan un mayor volumen de distribución aparente y una vida de eliminación más corta que los no obesos. Se ha demostrado que el peso corporal total ayuda a predecir el volumen de distribución aparente y la depuración de la vancomicina [41,42]. Por lo tanto, se requiere de dosis diarias

más elevadas en pacientes obesos, para poder mantener los mismos niveles de fármaco en sangre en comparación con los no obesos, por lo que la vancomicina se debe dosificar en función al peso corporal total del paciente [41,42,43].

2.2.3.4. Pacientes con quemaduras.

En pacientes que han sufrido de quemaduras, la farmacocinética de la vancomicina se ve afectada, encontrándose que la depuración de creatinina y de vancomicina se eleva en más de un 33%, y la vida media de eliminación se disminuye, por lo que los pacientes con quemaduras requieren de dosis diarias más elevadas y posiblemente con mayor frecuencia. Por lo tanto, es indispensable la individualización de la dosis de vancomicina para así evitar concentraciones séricas subterapéuticas en este tipo de población [44,45,46].

3. PARTE EXPERIMENTAL.

3.1. Método analítico para cuantificar vancomicina en suero.

3.1.1. Descripción del método.

El método utilizado para la cuantificación de vancomicina en suero, fue el método de inmunoensayo de polarización de fluorescencia (IEPF), que es un inmunoensayo basado en los principios de reacción antígeno-anticuerpo, y de unión de tipo competitivo. Los anticuerpos están marcados con fluoresceína, molécula que emite fluorescencia al ser expuesta a la luz.

El trazador, que es el fármaco marcado con fluoresceína, y el fármaco presente en la muestra o analito, son incubados con el anticuerpo específico y, posteriormente, excitados con luz polarizada. Cuando la muestra del paciente contiene el fármaco a analizar, éste compite con el trazador en su unión con el anticuerpo. Por lo tanto, existe una relación inversa entre la concentración del fármaco en la muestra del paciente y la cantidad de trazador unido al anticuerpo.

En el inmunoensayo de polarización de fluorescencia, la detección de trazador libre/ligado al anticuerpo, está basada en las características cinéticas de las moléculas en la solución, de tal forma que las moléculas de gran tamaño giran más lentamente que las pequeñas. El sistema emisor emite una luz azul a 485 nm, verticalmente polarizada, que estimula al fluoróforo, que a su vez emite una luz fluorescente a diferente longitud de onda de la original (525-550 nm). El sistema óptico FPIA sólo es capaz de medir la luz que retorna con una polarización vertical y a esta longitud de onda. Las moléculas de trazador unidas al anticuerpo rotan lentamente emitiendo una fluorescencia polarizada verticalmente. Por el contrario, el trazador libre al girar rápidamente, emite la fluorescencia con una orientación diferente, no pudiendo ser leída por el sistema óptico.

Al ser un inmunoensayo competitivo, existe una relación inversa entre la cantidad de analito en la muestra del paciente y la intensidad de luz recibida por el receptor óptico del instrumento. Es decir, las altas lecturas de fluorescencia corresponden a bajas cantidades de analito en la muestra. Por el contrario, bajas

lecturas de fluorescencia corresponden a altas concentraciones de fármaco en la muestra del paciente. Esta relación inversa permite al IEPF obtener resultados muy precisos con concentraciones de fármaco muy bajas, hecho fundamental en la determinación de concentraciones al estado estacionario de antibióticos [4,40].

3.1.2. Equipo.

Analizador TDx con la tecnología de inmunoensayo de polarización de fluorescencia (IEPF).

Cartuchos desechables para muestra, estos cartuchos constan de una cavidad para colocar la muestra de suero y una cavidad para predilución.

Celdas de vidrio desechables de borosilicato.

Micropipetas de desplazamiento positivo de 50 μ L.

3.1.3. Reactivos. La determinación de vancomicina en suero se llevó a cabo utilizando un equipo de reactivos marca ABBOTT que incluía los siguientes reactivos:

3.1.3.1. Frasco reactivo S. Conteniendo menos del 25% de antisuero de vancomicina en amortiguador con estabilizador de proteínas y azida de sodio como conservador. (volumen de 4.0 mL)

3.1.3.2. Frasco reactivo T. Conteniendo menos del 0.01% de fluoresceína trazador de vancomicina en amortiguador que contiene tensoactivos y estabilizador de proteínas y azida de sodio como conservador. (volumen de 3.5 mL)

3.1.3.3. Frasco reactivo P. Conteniendo solución de pretratamiento. Tensoactivos en amortiguador que contiene estabilizador de proteínas y azida de sodio como conservador. (volumen de 2.5 mL)

3.1.3.4. Calibradores. Los calibradores del sistema TDx consistían de 6 frascos de (1 mL cada uno) de calibradores XSYSTEMS VANCOMICINA, conteniendo vancomicina preparada en suero humano. En la tabla 2 se presentan las concentraciones de cada uno.

Tabla 2.

Concentraciones de los calibradores de vancomicina del sistema ABBOTT TDX.

Frasco	Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
A	0.0
B	5.0
C	10.0
D	25.0
E	50.0
F	100.0

3.1.3.5. Controles. El estuche de controles del sistema TDX contenía 3 frascos de (2.5 mL cada uno) de controles XSYSTEMS VANCOMICINA, bajo, medio y alto, conteniendo vancomicina preparada en suero humano en las concentraciones que se presentan en la tabla 3.

Tabla 3.

Concentraciones de los controles de vancomicina en del sistema ABBOTT TDX.

Frasco	Concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
BAJO	7.0
MEDIO	35.0
ALTO	75.0

3.1.3.6. Amortiguador de dilución. Conteniendo amortiguador de fosfatos 0.1 M, estabilizador de proteínas y azida de sodio al 0.1% como conservador.

3.1.4. Curva de calibración.

Se construyó la curva de calibración utilizando los calibradores TDX en el rango de 0 $\mu\text{g/mL}$ a 100 $\mu\text{g/mL}$. El software del equipo determinó la mejor ecuación de la curva de ajuste para generar la curva de calibración. Esta curva se almacenó en la memoria y las concentraciones del fármaco en las muestras problema, se calcularon a partir de esta curva utilizando los valores de polarización generados a partir de cada muestra en el ensayo. Se construyeron curvas de calibración cada vez que se hacía cambio de lote de reactivos o cuando lo indique el control de calidad interanálisis.

3.2. Monitoreo de vancomicina.

3.2.1. Selección de individuos.

En el estudio participaron 125 pacientes, de 16 a los 80 años de edad, los cuales fueron admitidos en el hospital por diferentes patologías, durante los años de 1997 a 1999, a los cuales se les administró la vancomicina por infusión intravenosa durante una hora a la dosis recomendada por el médico. No hubo criterios de exclusión, se analizaron los datos de todos los pacientes a los cuales se les administró el fármaco. Los pacientes se encontraban hospitalizados en las diferentes áreas del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

3.2.2. Toma de muestras.

La toma de muestras fue como se indica a continuación:

1. Al inicio del tratamiento se infundió la dosis recomendada por el médico en un lapso de una hora.
2. Se tomó la muestra de sangre venosa una hora después de terminada la infusión, para determinar la concentración máxima alcanzada.

3. Se tomó la muestra de sangre venosa inmediatamente antes de iniciar la infusión de la segunda dosis, para determinar la concentración mínima de vancomicina en sangre.

3.2.3. Procedimiento de ensayo.

Las muestras de 5 mL de sangre venosa se tomaron en la concentración mínima tomada inmediatamente antes de iniciar la infusión de la segunda dosis, y de concentración máxima, una hora después de terminada la infusión y se trataron de acuerdo al siguiente procedimiento:

1. Centrifugar a 3000 rpm durante 15 minutos.
2. Decantar el suero inmediatamente en tubos de ensayo etiquetados.
3. Colocar 50 μ L de suero en la cavidad para muestra de los cartuchos desechables.
4. Colocar 50 μ L de cada uno de los controles, alto, medio y bajo en la cavidad para muestra de los cartuchos desechables.
5. Llevar al analizador y colocar el carrusel con las muestras.
6. Purgar la sonda de dosificación de reactivos con el amortiguador de dilución.
7. Colocar el estuche con los reactivos S, T, P.
8. Iniciar el proceso de operación de cuantificación de vancomicina en suero mediante el inmunoensayo de polarización fluorescente, en donde la sonda de dosificación coloca el volumen adecuado de cada uno de los reactivos S, T, P y muestra en la celda de reacción.

3.2.4. Análisis de las muestras de vancomicina en suero.

El ensayo se realizó de acuerdo a las instrucciones del estuche de reactivos para la determinación de vancomicina (ABBOTT LABORATORIES), obteniéndose los valores de concentración mínima o concentración máxima, o ambas, haciendo uso de la curva de calibración construida como se describe en la sección 3.1.4., de 125 pacientes hospitalizados. Se seleccionaron los pacientes que contaban con datos

pacientes que contaban con datos de creatinina sérica y se les realizó el cálculo de los parámetros farmacocinéticos de la vancomicina.

Para asegurar la validez del análisis durante el período de estudio, se elaboró un sistema de control de calidad interno cuyo objetivo fue el de verificar y mantener un nivel de calidad deseado [47], que consistió en monitorear estadísticamente los datos de muestras de control de calidad (controles) de concentraciones 7.0, 35.0 y 75.0 $\mu\mu/\text{mL}$ que permitieran asegurar si el método analítico alcanzó el nivel de desempeño deseado bajo las condiciones de rutina.

3.2.5. Control de calidad interno.

3.2.5.1. Control de calidad interanálisis.

Se realizó un seguimiento de los valores de concentración obtenidos para los controles de vancomicina, bajo medio y alto, de 7.0, 35.0 y 75.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente, que se ensayan junto con las muestras problema, y que deben de caer dentro del intervalo permitido para un adecuado control de calidad. El parámetro que debe evaluarse para tener mayor información acerca de la calidad del análisis, lo constituye el valor de concentración del o los controles adicionados a la corrida, en una carta de control de Levey-Jennings [48]. Al mismo tiempo, se llevó a cabo la propiabilidad del sistema mediante los siguientes procedimientos de mantenimiento del equipo:

a) Procedimiento diario de iniciación. Se efectúa al comienzo del trabajo de cada día:

- Inspeccionar, lavar y secar la sonda de dosificación de reactivos.
- Purgar el sistema.
- Vaciar y limpiar el recipiente de desechos.
- Verificar la posición de la sonda.

b) Mantenimiento semanal. Estas operaciones se realizan una vez por semana:

- Inspeccionar los carruseles, por si se encuentran sales secas del amortiguador de dilución, y limpiarlos con agua corriente en caso necesario.
- Purgar el distribuidor con agua destilada por lo menos 5 veces.
- Limpiar el filtro del ventilador de aire.
- Efectuar una prueba de control óptico (photocheck).

c) Mantenimiento mensual. Estas operaciones se realizan una vez al mes:

- Efectuar un control de pipeteo (pipecheck) y registrar los resultados.
- Controlar la calibración del distribuidor de precisión.
- Efectuar el control de la temperatura.

d) Mantenimiento periódico. Estas operaciones son realizadas cuando es necesario o de acuerdo a un ciclo periódico.

- Reemplazar la lámpara, las jeringas, la sonda y el bloque de válvulas siempre que sea necesario.
- Limpiar y lubricar la impresora una vez cada tres meses.

3.2.6. Análisis farmacocinético de los datos.

Los datos de concentración mínima y concentración máxima obtenidos se relacionaron con la edad, dosis, peso y los valores de creatinina sérica y se construyeron gráficos para establecer las posibles variables fisiológicas que pudieran afectar las concentraciones alcanzadas. Asimismo, se calcularon los valores de depuración de creatinina mediante la ecuación de Cockcroft-Gault, depuración de vancomicina para cada paciente, depuración de creatinina sobre la base del cálculo de constante de eliminación para cada paciente, tiempo de vida media y volumen de distribución promedio utilizando las siguientes expresiones:

Depuración de creatinina, ecuación de Cockcroft-Gault:

$$C_{L \text{ Hombre}} = \frac{(140 - \text{Edad}) \text{ Peso}}{72 C_{r \text{ sérica}}} \quad \text{Ecuación 1.}$$

$$C_{L \text{ Mujer}} = C_{L \text{ Hombre}} * 0.85 \quad \text{Ecuación 2.}$$

Depuración de vancomicina:

$$C_{L \text{ vancomicina}} = C_{L \text{ creatinina}} * 0.65 \quad \text{Ecuación 3.}$$

$$C_{L \text{ vancomicina}} = K_{el} * V_d \quad \text{Ecuación 4.}$$

Volumen de distribución:

$$V_d = 0.7 \text{ Lt / Kg de peso corporal} \quad \text{Ecuación 5.}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693 V_d}{C_{L \text{ vancomicina}}} \quad \text{Ecuación 6.}$$

El valor de la constante de velocidad de eliminación de la vancomicina se obtuvo calculando el valor de la pendiente resultante a partir de graficar de manera individual, los datos de concentración mínima al tiempo cero y concentración máxima al tiempo correspondiente de 2 horas.

4. RESULTADOS.

4.1. Método de inmunoensayo de polarización de la fluorescencia (IEPF) para la cuantificación de vancomicina en suero.

Dado que el método de inmunoensayo de polarización de la fluorescencia utilizado para la cuantificación de vancomicina en suero es un método de rutina, este ya fue validado por el proveedor (ABBOTT LABORATORIES. Diagnostics Division), el cual presenta las siguientes características:

- **Especificidad.** El método no presentó reactividad cruzada probada con compuestos con estructura química similar a la vancomicina o con compuestos que potencialmente puedan producir interferencia con el ensayo de vancomicina. En la Tabla 4 se presentan los fármacos probados por el proveedor, cuya reactividad cruzada es menor al 1% [49].
- **Sensibilidad.** La sensibilidad reportada como la menor concentración cuantificable que puede distinguirse de cero con un nivel de confianza del 95%, es de 2 µg/mL [49].

4.2. Calibración.

Se construyó la curva de calibración utilizando los calibradores TDX en el rango de 0 a 100 µg/mL. El software del equipo determinó la mejor ecuación de la curva de ajuste para generar la curva de calibración. La forma de la curva de calibración se presenta en la figura 2.

4.3. Control de calidad interanálisis.

En las figuras 3, 5 y 7 se muestran los valores de la media y los límites superior e inferior del control de calidad que el proveedor recomienda para considerar confiable el ensayo analítico, mientras que en las figuras 4, 6 y 8 se

presentan los valores obtenidos al utilizar cartas de control de calidad de Levey-Jennings [48]. En las tablas 5, 6 y 7 se presentan los valores correspondientes de concentraciones obtenidas y el número de ensayo realizado, así como el valor de la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación para cada control en condiciones de rutina.

TABLA 4.

Compuestos que muestran reactividad cruzada menor al 1% en la determinación de vancomicina en suero.

Acetaminofén	Furosemida
Acido etacrínico	Gentamicina
Acido nalidixico	Heparina
Amikacina	Hidroclorotiazida
Ampicilina	Isoniazida
Anfotericina B	Kanamicina A
Bendroflumetiazida	Kanamicina B
Cafeína	Lincomicina
Carbencilina	Metilprednisolona
Cefamandol naftato	Meticilina
Cefazolina	Methotrexato
Cefacetilo	Neomicina
Cefalexin	Netilmicina
Cefaloglicin	Nitrofurantoína
Cefaloridina	Oxitetraciclina
Cefalosporina C	Penicilina V
Cefalotina	Penicilina G
Cloranfenicol	Politiiazida
Clorotiazida	Prednisolona
Ciprofloxacina	Rifampicina
Clindamicina	Sagamicin sulfato
Eritromicina	Sagamicin N-HABA
Espectinomicina	Seldomicina Factor 5
Estreptomina	Sulfadiazina
Etambutol	Sulfametoxazol
Fenacetina	Tetraciclina
5-Fluorocitosina	Ticarcilina
Fortimicin A	Tobramicina
Fortimicin B	Trimetoprim

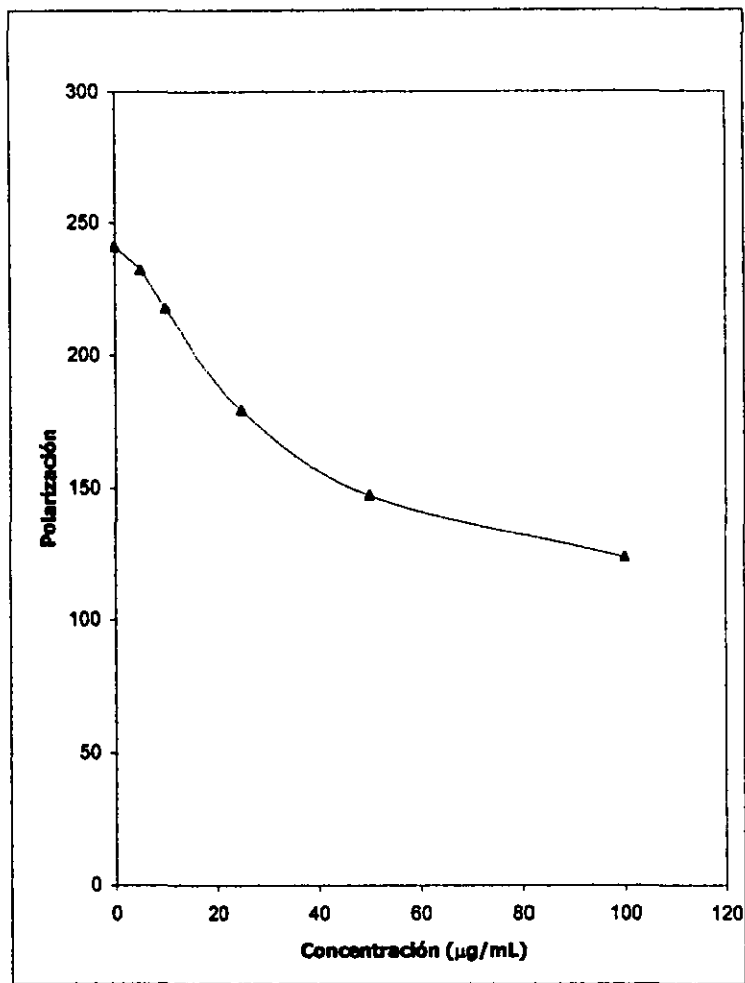


FIGURA 2. Curva de calibración de vancomicina en suero.

4.4. Monitoreo de la vancomicina.

En la tabla 8 se presentan los valores individuales de concentración mínima y concentración máxima de vancomicina de los pacientes, así como su edad, género y peso de los pacientes involucrados en el estudio. En la tabla 9 se muestran los valores de creatinina sérica a partir de los cuales se calcularon los parámetros de depuración de creatinina, depuración de vancomicina, constante de eliminación, volumen de distribución y vida media. Con los datos obtenidos se construyeron gráficos para analizar la variabilidad interindividual, la relación entre la edad y los niveles de vancomicina en suero, así como entre el género, la dosis y la depuración de creatinina.

28

TABLA 5.

Control de calidad de la determinación de vancomicina en suero. Concentración obtenida para el control bajo.

Número de ensayo	Concentración (µg/mL)	Número de ensayo	Concentración (µg/mL)	Número de ensayo	Concentración (µg/mL)
1	7.48	28	6.95	55	7.35
2	6.42	29	7.62	56	6.97
3	6.82	30	8.47	57	7.37
4	7.53	31	7.87	58	7.49
5	6.60	32	6.28	59	7.60
6	7.02	33	8.11	60	7.09
7	6.74	34	7.88	61	7.39
8	6.77	35	7.91	62	6.75
9	7.00	36	6.75	63	7.21
10	6.31	37	8.16	64	6.76
11	6.71	38	8.20	65	6.62
12	6.73	39	8.08	66	7.33
13	7.56	40	7.27	67	7.46
14	6.36	41	7.97	68	8.29
15	7.97	42	7.81	69	6.59
16	7.72	43	6.92	70	7.76
17	6.42	44	7.21	71	7.39
18	7.56	45	7.97	72	7.32
19	8.38	46	7.27	73	7.14
20	7.85	47	7.64	74	7.35
21	8.40	48	8.37	75	7.73
22	8.16	49	7.31	76	7.21
23	7.83	50	7.18	77	7.33
24	8.20	51	7.41	78	7.46
25	7.41	52	7.90	79	7.02
26	7.49	53	7.30	80	7.21
27	6.76	54	7.26		

Media 7.3808

Desviación estándar 0.5467

Coefficiente de variación 7.4072

Límite superior 8.4742

Límite inferior 6.2873

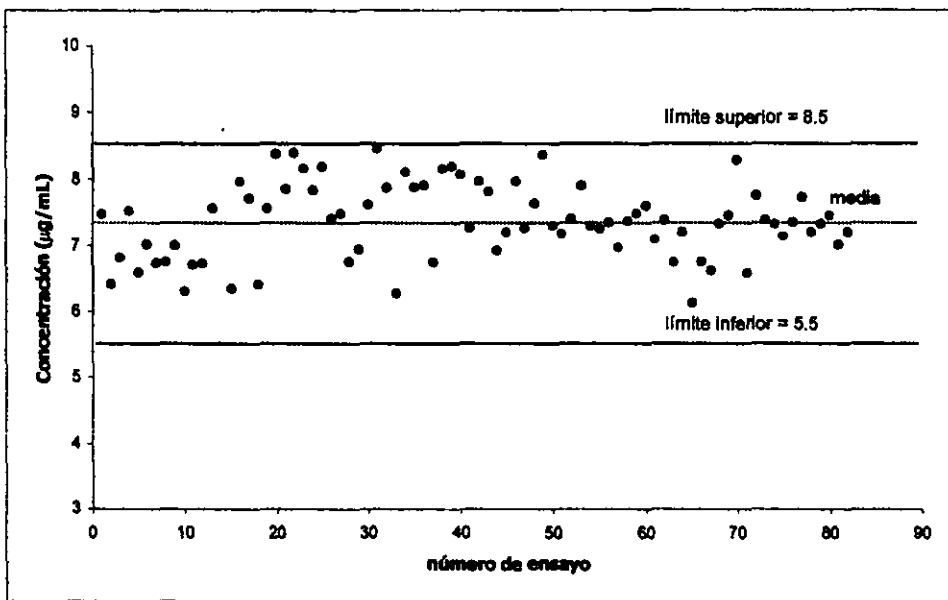


FIGURA 3. Grafico de control de calidad de concentración de vancomicina en suero. Control Bajo. Límites reportados por el proveedor.

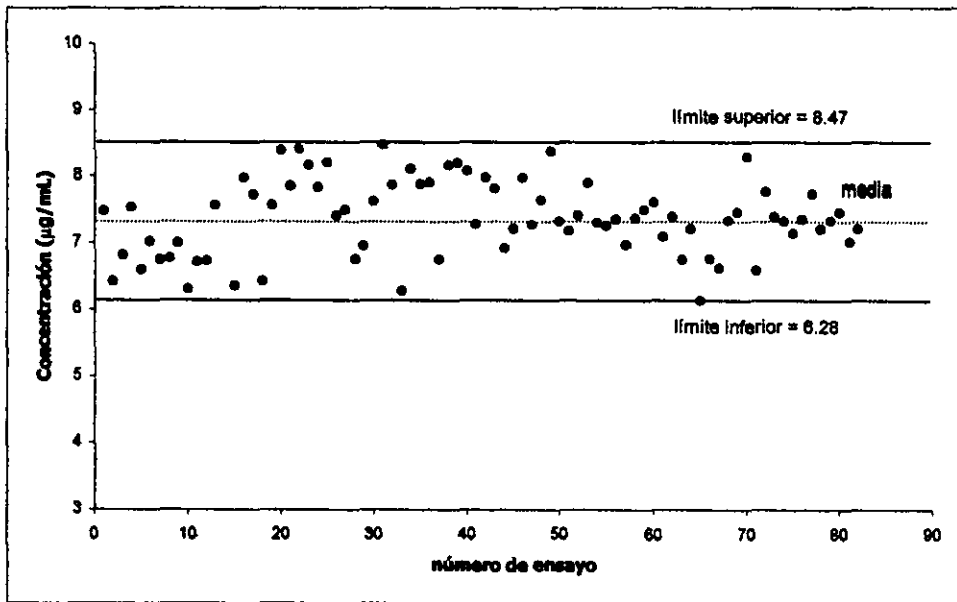


FIGURA 4. Grafico de control de calidad de concentración de vancomicina en suero. Control Bajo. Límites en condiciones de rutina.

TABLA 6.

Control de calidad de la determinación de vancomicina en suero. Concentración obtenida para el control medio.

Número de ensayo	Concentración (µg/mL)	Número de ensayo	Concentración (µg/mL)	Número de ensayo	Concentración (µg/mL)
1	38.25	28	36.44	55	37.42
2	36.00	29	38.05	56	36.36
3	32.74	30	37.55	57	34.27
4	36.98	31	36.52	58	33.40
5	39.26	32	35.38	59	33.55
6	39.55	33	36.84	60	36.04
7	38.32	34	35.53	61	33.72
8	38.08	35	32.32	62	38.48
9	35.19	36	37.73	63	37.20
10	38.85	37	37.37	64	38.52
11	36.84	38	37.14	65	36.08
12	37.43	39	37.76	66	38.11
13	39.47	40	35.69	67	37.84
14	35.90	41	36.12	68	37.24
15	35.88	42	35.99	69	36.66
16	33.15	43	35.03	70	34.85
17	34.66	44	32.90	71	37.76
18	34.50	45	34.58	72	39.17
19	33.16	46	32.03	73	38.52
20	37.06	47	32.70	74	38.72
21	37.32	48	34.00	75	38.54
22	36.31	49	36.34	76	36.24
23	37.05	50	35.08	77	37.58
24	36.85	51	36.50	78	36.60
25	36.46	52	37.79	79	34.60
26	35.87	53	36.57	80	36.44
27	34.89	54	34.19		

Media 36.1245

Desviación estándar 1.9962

Coefficiente de variación 5.5259

Límite superior 40.1169

Límite inferior 32.1321

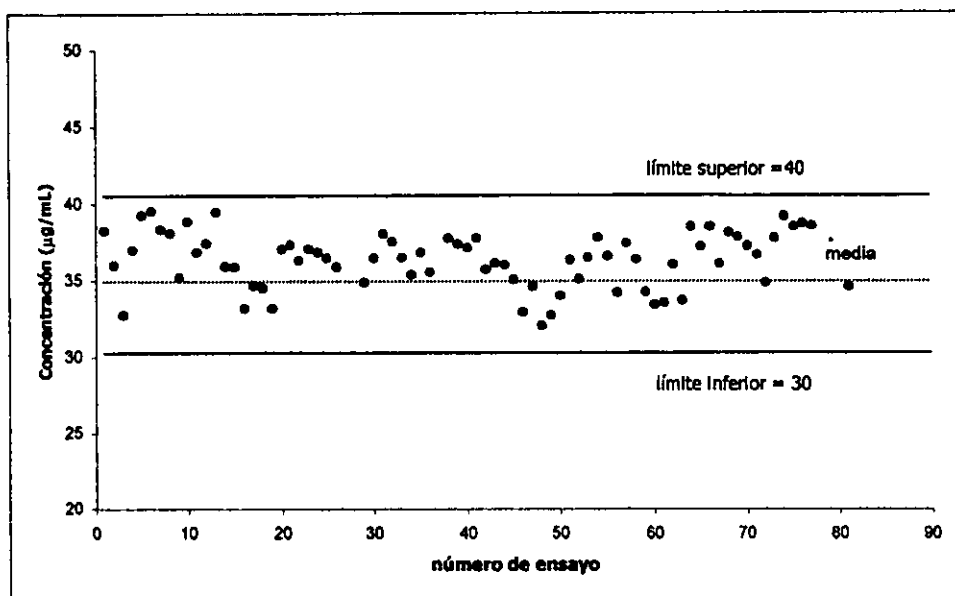


FIGURA 5. Grafico de control de calidad de concentración de vancomicina en suero. Control Medio. Límites reportados por el proveedor.

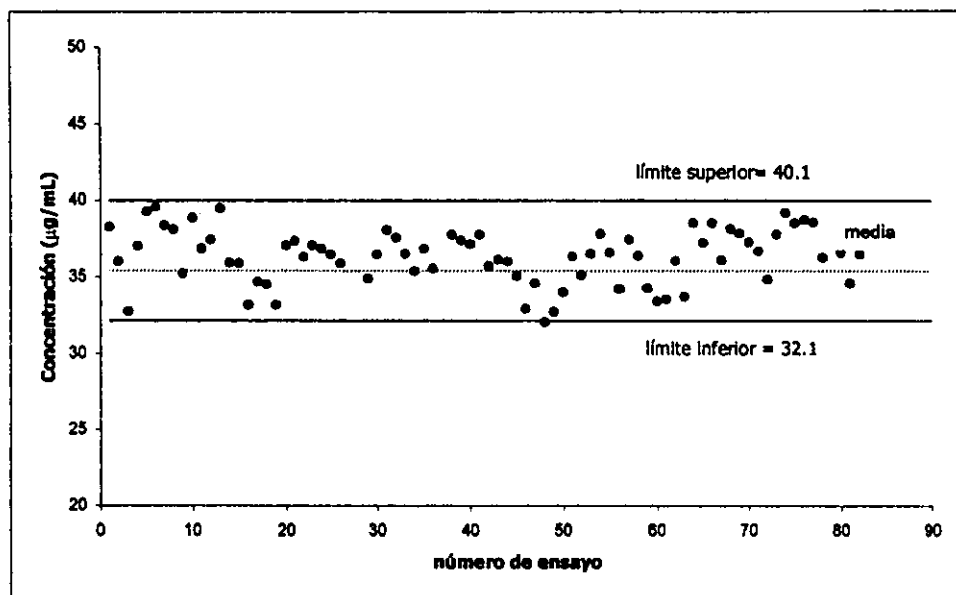


FIGURA 6. Grafico de control de calidad de concentración de vancomicina en suero. Control Medio. Límites en condiciones de rutina.

TABLA 7.

Control de calidad de la determinación de vancomicina en suero. Concentración obtenida para el control alto.

Número de ensayo	Concentración (µg/mL)	Número de ensayo	Concentración (µg/mL)	Número de ensayo	Concentración (µg/mL)
1	72.63	28	65.58	55	69.00
2	73.04	29	66.03	56	68.24
3	67.59	30	78.29	57	76.90
4	65.31	31	81.49	58	80.10
5	65.28	32	79.98	59	77.41
6	68.43	33	78.36	60	71.42
7	68.73	34	68.73	61	78.45
8	64.79	35	66.41	62	67.21
9	66.20	36	66.32	63	72.65
10	66.74	37	68.16	64	67.64
11	65.83	38	80.55	65	72.49
12	67.04	39	81.11	66	75.84
13	62.82	40	81.82	67	69.96
14	80.70	41	77.14	68	80.47
15	71.14	42	77.46	69	72.73
16	66.13	43	81.51	70	83.49
17	78.53	44	78.76	71	79.94
18	80.02	45	64.57	72	78.90
19	63.66	46	78.72	73	81.32
20	79.53	47	76.96	74	76.55
21	78.56	48	81.1	75	82.18
22	75.14	49	76.00	76	75.07
23	78.99	50	77.02	77	81.87
24	76.52	51	75.94	78	80.59
25	74.01	52	76.54	79	79.88
26	68.99	53	71.21	80	81.28
27	70.08	54	72.25		

Media 74.0753

Desviación estándar 5.8777

Coefficiente de variación 7.9348

Límite superior 85.8306

Límite inferior 62.3199

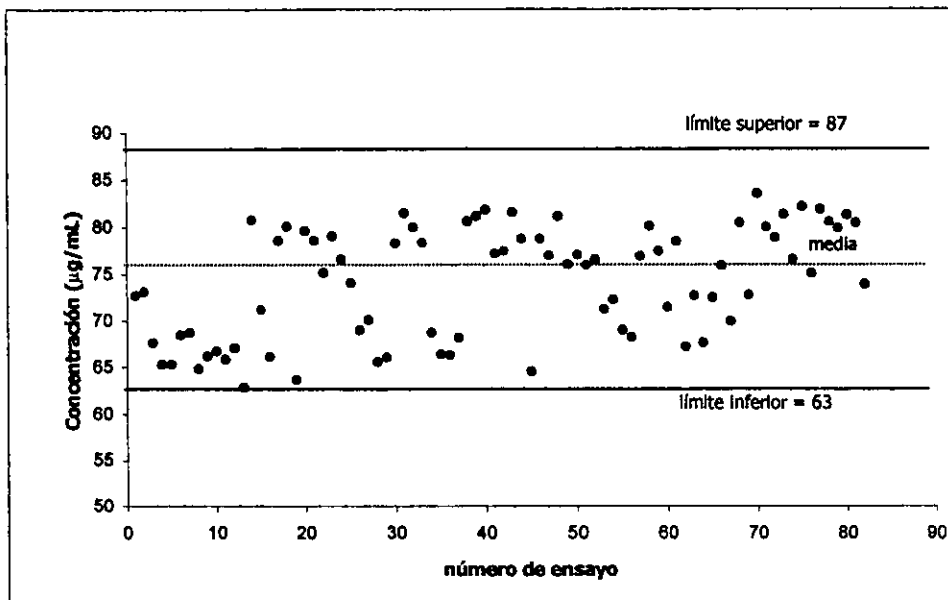


FIGURA 7. Grafico de control de calidad de concentración de vancomicina en suero. Control Alto. Límites reportados por el proveedor

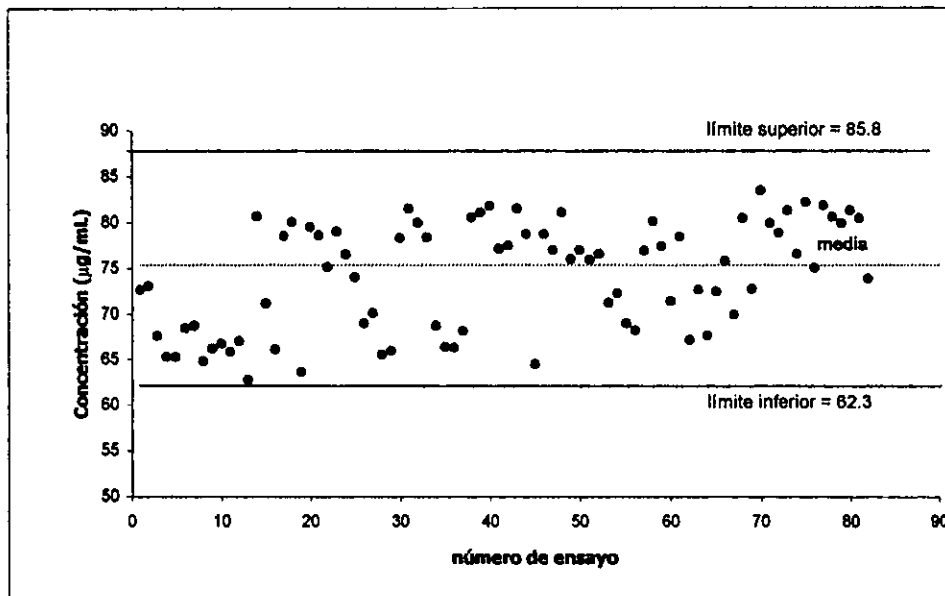


FIGURA 8. Grafico de control de calidad de concentración de vancomicina en suero. Control Alto. Límites en condiciones de rutina.

TABLA 8.

Datos de los pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, utilizados para el estudio farmacocinético de vancomicina.

Sujeto	Edad (años)	Sexo	Peso (Kg)	C _{mín} (µg/mL)	C _{máx} (µg/mL)	Sujeto	Edad (años)	Sexo	Peso (Kg)	C _{mín} (µg/mL)	C _{máx} (µg/mL)
1	33	H	65	8.7	N.D.	17	53	H	80	7.27	20.73
2	36	H	80	4.86	16.44	18	53	H	76	8.28	24.06
3	34	H	72	5.26	N.D.	19		H	69	4.53	22.9
4	16	M		2.77	18.31	20	55	H	68	5.51	N.D.
5	52	M	50	8.58	N.D.		55	H	68	2.8	N.D.
6	78	H	62	13.34	N.D.		55	H	68	2.14	N.D.
	78	H	62	11.08	N.D.		55	H	68	2.52	N.D.
	78	H	62	N.D.	28.64	21	54	M	68	17.2	N.D.
	78	H	62	11.48	N.D.		54	M	68	N.D.	28.85
	78	H	62	10.83	29.57	22	57	H	68	7.46	N.D.
7	34	M	47	8.74	23.75	23	52	M	72	11.54	32.91
8	64	H	78	10.76	N.D.	24	40	M	61	32.6	47.1
	64	H	78	N.D.	19.56	25	55	H	140	7.46	N.D.
9	62	M	47.2	12.68	N.D.	26	52	H	85	2.78	N.D.
	62	M	47.2	8.46	N.D.	27	66	M	60	15.3	19.19
10	47	H	67	5.01	25.7		66	M	60	20.3	28.44
11	54	H	73	4.52	19.97		66	M	60	25.68	31.61
12	68	H	69	13.49	N.D.	28	68	H	68	60.83	64.97
	68	H	69	4.81	N.D.	29	69	H	90	22.96	27.75
13	59	M	53	15.89	N.D.					36.17	39.81
14	58	M	49	11.71	N.D.	30	69	H	56	15.31	21.01
	58	M	49	15.57	N.D.	31	42	M	60	23.04	35.99
	58	M	49	16.74	32.1	32	35	H	67	10.05	N.D.
15	53	H	86	12.19	42.8		35	H	67	8.3	25.9
16	25	H	64	8.02	14.83	33	57	H	70	9.02	20.84

Sujeto	Edad (años)	Sexo	Peso (Kg)	Cmín (µg/mL)	Cmáx (µg/mL)	Sujeto	Edad (años)	Sexo	Peso (Kg)	Cmín (µg/mL)	Cmáx (µg/mL)
34	26	H	70	5.5	21.04	54	62	M		26.3	32.4
	26	H	70	4.95	16.78	55	68	M	75	17.36	32.52
35	63	H	82	5.85	14.43		68	M	75	43.39	43.85
36	45	H	48	5.28	17.00	56	68	M	80	34.5	65.58
37	53	M	63	32.61	34.01		68	M	80	N.D.	27.86
	53	M	63	7.26	N.D.		68	M	80	29.09	N.D.
38	78	H	60	3.11	8.88		68	M	80	14.35	N.D.
	78	H	60	5.74	N.D.		68	M	80	12.51	N.D.
	78	H	60	16.95	N.D.	57	19	M	58	21.15	58.33
39	73	H	72	16.78	40.4	58	54	H	65	18.41	N.D.
40	55	H	80	5.7	20.31	59	58		48	31.7	N.D.
41	40	H	65	18.03	33.03	60	29	H	65	11.26	N.D.
42	58	M	50	18.75	N.D.		29	H	65	9.4	14.4
	58	M	50	10.7	N.D.		29	H	65	13.51	25.6
43	38	M	40	11.04	26.98	61	58	M	47	20.28	N.D.
44	57	M		8.62	25.74	62	79	H	110	12.05	32.96
	57	M		17.61	35.49		79	H	110	11.83	23.86
45	38	H	80	8.5	12.53	63	51	H	65	13.54	14.26
	38	H	80	13.69	36.37	64	44	H	86	15.01	25.78
46	41	H	68	18.58	27.19	65	62	H	62	22.2	N.D.
47	69	M	70	8.73	N.D.		62	H	62	29.79	32.31
48	61	M	75	18.72	50.29	66	56	H	63	4.47	9.86
49	41	H	68	18.58	27.19		56	H	63	8.42	11.74
	41	H	68	43.99	55.8	67	69	M	43	31.83	N.D.
50	53	H	63	23.03	39.04		69	M	43	18.09	N.D.
	53	H	63	19.68	28.86	68	66	M	43	3.58	N.D.
51	56	H		7.13	20.49		66	M	43	3.93	N.D.
52	72	H	70	N.D.	4.52	69	36	H	75	14.81	N.D.
	72	H	70	17.21	27.01	70	28	H	60	2.17	N.D.
	72	H	70	13.21	20.42	71	31	H	60	18.87	N.D.
53	61	H	53.6	N.D.	21.78	72	63	H	60	10.09	N.D.
	61	H	53.6	N.D.	7.9	73	73	H	58	13.64	34.95

Sujeto	Edad (años)	Sexo	Peso (Kg)	Cmín (µg/mL)	Cmáx (µg/mL)	Sujeto	Edad (años)	Sexo	Peso (Kg)	Cmín (µg/mL)	Cmáx (µg/mL)
74	16	H	50	N.D.	34.43	96	16	M	40	28.04	34.37
75	73	M	88	19.59	28.84	97	59	H	55	N.D.	10.85
	73	M	88	13.03	33.29	98	71	M	61	4.69	N.D.
	73	M	88	24.28	32.43	99	58	M	60	5.7	34.36
	73	M	88	22.73	35.46	100		H	68	60.82	67.69
76	83	M	45	40.64	50.92	101	47	H	52	5.44	18.02
77	63	H	60	10.09	N.D.		47	H	52	40.17	N.D.
78	73	H	58	13.64	34.95		47	H	52	33.56	50.96
79	40	H	65	34.79	42.77		47	H	52	21.93	N.D.
	40	H	65	N.D.	19.73	102	44	H	55	5.53	7.1
	40	H	65	12.68	N.D.	103	19	M	36	N.D.	11.14
	40	H	65	4.26	26.2		19	M	36	9.75	N.D.
	40	H	65	5.31	28.25		19	M	36	11.55	N.D.
80	67	M	50	N.D.	16.87	104	67	M	78	N..D	9.55
	67	M	50	N.D.	37.2		67	M	78	9.67	28.91
81	61	M	65	22.66	41.26		67	M	78	14.6	N.D.
82	23	H	46	4.39	16.43	105	69	H	66	11.49	N.D.
	23	H	46	3.12	98.72		69	H	66	10.89	N.D.
	23	H	46	6.0	19.7		69	H	66	N.D.	22.42
83	40	M	36	7.28	22.12		69	H	66	9.07	N.D.
84	40	M	45	15.78	29.83		69	H	66	22.01	N.D.
85	49	H	60	6.11	17.42		69	H	66	24.73	N.D.
86	48	H	70	13.44	N.D.		69	H	66	18.05	43.18
87	47	M	65	10.75	30.1		69	H	66		29.56
88	34	M	49	18.6	38.48		69	H	66	15.71	N.D.
89	50	H		15.82	29.48		69	H	66		15.04
90	36	H	53	8.0	35.46		69	H	66	9.32	N.D.
91	62	H		23.39	41.19	106	68	M	51	6.35	30.1
92	65	H	75	11.96	24.98		68	M	51	18.63	27.94
93	20	M	59	27.36	45.37		68	M	51	22.04	37.34
94	54	M	75	8.93	N.D.		68	M	51	26.17	35.42
95	68	H	110	4.83	N.D.	107	44	M	76	6.42	18.01

Sujeto	Edad (años)	Sexo	Peso (Kg)	Cmín (µg/mL)	Cmáx (µg/mL)	Sujeto	Edad (años)	Sexo	Peso (Kg)	Cmín (µg/mL)	Cmáx (µg/mL)
108	62	H	70	3.63	N.D.	117	69	H		26.59	N.D.
109	73	H	74	N.D.	8.85		69	H		22.48	31.65
110	37	H	50	15.72	57.43		69	H		N.D.	13.21
	37	H	50	34.33	43.5		69	H		30.11	N.D.
111	69	M	56	56.68	73.3		69	H		12.42	N.D.
112	58	H	110	6.16	12.14	118	72	H	70	16.95	29.09
113	37	M	73	5.13	12.3		72	H	70	11.61	26.53
	37	M	73	2.7	N.D.		72	H	70	13.56	24.02
	37	M	73	3.7	12.9		72	H	70	12.84	26.22
	37	M	73	6.7	25.44	119	43	H	56	13.45	19.29
	37	M	73	14.76	23.31	120	68	H	70	12.84	N.D.
114	17	M	35	8.09	20.75	121	71	H		N.D.	24.36
	17	M	35	18.41	36.8	122	47	M		3.21	16.47
115	64	H	80	41.89	49.22	123	69	M		11.14	30.45
116	63	H		11.44	17.5	124	64	H	83	11.42	19.3
	63	H		12.27	20.86	125	53	H	60	15.33	N.D.
	63	H		41.04	50.61						
	63	H		N.D.	16.6						

N.D. CONCENTRACION NO DETERMINADA

TABLA 9.

Parámetros farmacocinéticos calculados a partir del valor de creatinina sérica de pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Sujeto	Edad	Sexo	Peso	CreatSerica	Cmín	Cmáx	CL creat. Ec. 1	CL vancom. Ec. 3	Vdistribución Ec. 5	Keliminación	CLvancom. Ec.4	t ½ Ec.6
	Años		Kg	(mg/dl)	(µg/mL)	(µg/mL)	(mL/min)	(L/h)	(L)	(h-1)	(L/h)	(h)
27	66	M	60	0.58	25.68	31.61	90.37	3.52	42.0	0.1039	4.36	6.67
29	69	H	90	1.58	22.96	27.75	56.17	2.19	63.0	0.0947	5.97	7.31
34	26	H	70	0.73	4.95	16.78	151.83	5.92	49.0	0.6104	29.91	1.14
37	53	M	63	2.28	32.61	34.01	28.38	1.11	44.1	0.0210	0.93	33.00
42	58	M	50	4.60	18.75	N.D.	10.52	0.41	35.0			
52	72	H	70	1.35	13.21	20.42	48.97	1.91	37.8	0.2178	8.23	3.18
53	61	H	53.6	6.29	N.D.	21.78	9.35	0.36	42.0			
53	61	H	60	5.40	N.D.	7.90	12.19	0.48	45.5			
58	54	H	65	3.30	18.41	N.D.	23.53	0.92	45.5			
60	29	H	65	1.03	9.40	14.40	97.29	3.79	45.5	0.2133	9.71	3.25
60	29	H	65	0.89	13.51	25.66	112.59	4.39	52.5	0.3208	16.84	2.16
69	36	H	75	1.12	14.81	N.D.	96.73	3.77	45.5		0.00	
79	40	H	65	2.79	4.26	26.20	32.36	1.26	35.0	0.9082	31.79	0.76
80	67	M	50	1.24	N.D.	37.20	34.75	1.36	45.5			
81	61	M	65	1.10	22.66	41.26	55.11	2.15	32.2	0.2696	8.68	2.57
82	23	H	46	0.92	6.00	19.70	81.25	3.17	37.0	0.5494	20.33	1.26
90	36	H	53	2.33	8.00	35.46	32.86	1.28	37.1	0.7444	27.62	0.93
92	65	H	75	0.75	11.96	24.98	104.17	4.06	52.5	0.3682	19.33	1.88
103	19	M	36	4.98	N.D.	11.14	10.33	0.40	25.2			
103	19	M	36	5.87	9.75	N.D.	8.76	0.34	25.2			
105	69	H	66	5.41	11.49	N.D.	12.03	0.47	46.2			
105	69	H	66	8.00	9.07	N.D.	8.14	0.32	46.2			
105	69	H	66	6.58	9.32	N.D.	9.89	0.39	46.2			

Sujeto	Edad	Sexo	Peso	CreatSerica	C _{min}	C _{máx}	CL creat. Ec. 1	CL vancom. Ec. 3	Vdistribución Ec. 5	Keliminación (h-1)	CLvancom. Ec.4	t ½ Ec.6
	Años		Kg	(mg/dl)	(µg/mL)	(µg/mL)	(mL/min)	(L/h)	(L)		(L/h)	(h)
106	68	M	51	1.14	22.04	37.34	38.03	1.48	35.7	0.2636	9.41	2.63
109	73	H	74	2.63	N.D.	8.85	26.18	1.02	51.8			
110	37	H	50	0.80	15.72	57.43	89.41	3.49	35.0	0.6478	22.67	1.07
110	37	H	50	1.49	34.33	43.50	48.01	1.87	35.0	0.1184	4.14	5.85
111	69	M	56	1.74	56.68	73.30	26.98	1.05	39.2	0.1286	5.04	5.39
114	17	M	35	0.97	8.09	20.75	52.39	2.04	24.5	0.4709	11.54	1.47
114	17	M	35	1.14	18.41	36.80	44.58	1.74	56.0	0.3463	19.39	2.00
115	64	H	80	6.48	41.89	49.22	13.03	0.51	46.0	0.0806	3.71	8.60
118	72	H	70	2.26	16.95	29.09	29.25	1.14	42.0	0.2701	11.34	2.57
125	53	H	60	1.00	15.33	26.60	72.50	2.83	49.0	0.2755	13.50	2.52
Media	50.2		59.7	2.7	17.7	30.0	47.5	1.90	42.1	0.3345	12.93	4.58
Desv. Est.	19.2		13.11	2.15	11.67	14.73	36.5	1.42	8.64	0.2335	9.13	6.73

N.D. CONCENTRACION NO DETERMINADA

5. DISCUSION.

5.1. Método analítico.

El método de inmunoensayo de polarización de fluorescencia (IEPF) constituye en la actualidad el método más accesible para llevar a cabo la cuantificación de fármacos y posee la ventaja de que no presenta reactividad cruzada mayor de 10% con la mayoría de los fármacos que se puedan prescribir concomitantemente además de mostrar un desempeño adecuado en condiciones de rutina y resultados confiables [40,49].

5.2. Limitaciones del método.

El rango de concentraciones de los calibradores para el sistema TDx (0-100 $\mu\text{g/mL}$) se consideró adecuado para determinar las concentraciones de vancomicina en la mayoría de los pacientes; sin embargo, podría ser que ocasionalmente se presenten muestras que contengan concentraciones mayores a los 100 $\mu\text{g/mL}$, en tal caso se procede a realizar una dilución de la muestra, y de manera similar se observa si se tienen muestras cuya concentración de vancomicina sea menor a 2 $\mu\text{g/mL}$, que es el límite de detección del mismo.

Dado que la vancomicina se elimina principalmente por vía renal, se ha encontrado que en pacientes con falla renal la vida media de éste antibiótico se prolonga, y por lo tanto se mantiene mayor tiempo en el organismo, lo cual puede dar lugar a la formación del producto de degradación cristalino CDP-1. En estos casos, al utilizar el ensayo de IEPF se puede llegar a sobrestimar la concentración de vancomicina debido a que se presenta reactividad cruzada. Se ha informado que la sobrestimación de las concentraciones de vancomicina puede llegar a ser de un 40% a un 53% del valor real [50].

5.3. Monitoreo terapéutico de la vancomicina.

5.3.1. Variabilidad interindividual.

Existen varios informes en la literatura que indican que el uso de la vancomicina presenta una marcada variabilidad farmacocinética inter-individual [5,23,51], ya que por ejemplo, la dosis usual de 1 gramo cada 12 horas, para un adulto normal, puede producir diferentes concentraciones plasmáticas, por lo que se recomienda ajustar la dosis de modo que la concentración máxima medida después de terminada la infusión, se encuentre dentro del intervalo de 30 a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y las concentraciones mínimas medidas justo antes de la próxima infusión, sean menores de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ya que así se consideran adecuadas para atacar a la mayoría de los microorganismos, donde las *concentraciones mínimas inhibitorias* (CMI) y las *concentraciones mínimas bactericidas* (CMB) para la mayoría de los microorganismos gram positivos se encuentran entre 1 y 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$. La vancomicina es considerada como un agente bactericida concentración independiente o tiempo dependiente, por lo tanto, el incrementar las concentraciones por arriba del umbral terapéutico, no garantiza una más rápida o más extensa eliminación de la población de bacterias [3,40].

5.3.1.1. Relación entre la dosis y los niveles de vancomicina en suero.

La dosis administrada a la mayoría de los pacientes fue de 500 mg a diferentes intervalos, seguida de 1000 mg. Al evaluar la relación entre la dosis administrada por kilogramo de peso con respecto a las concentraciones mínimas y máximas obtenidas, representada en las figuras 9 y 10, se puede apreciar que se presentan dos agrupaciones de datos. De tal modo que, se graficó la dosis por Kg de peso corporal vs. número de pacientes (frecuencia) en la figura 11, y se realizó un análisis probit, para demostrar que sí se presentan dos agrupaciones de datos, lo que indica la frecuencia de la administración de las dosis recomendadas en forma tradicional de 500 o 1000 mg en infusión. Asimismo, se puede observar la gran variabilidad interindividual con respecto al valor de concentración obtenida,

ya que con un cociente de 7 mg/Kg se pueden obtener concentraciones que se encuentren dentro de los intervalos terapéuticos de concentración mínima y máxima, o bien se obtienen concentraciones subterapéuticas o en niveles de toxicidad potencial, de modo que de acuerdo con otras publicaciones [29,52] se demuestra que no existe una relación directa entre la dosis administrada y la concentración sérica obtenida.

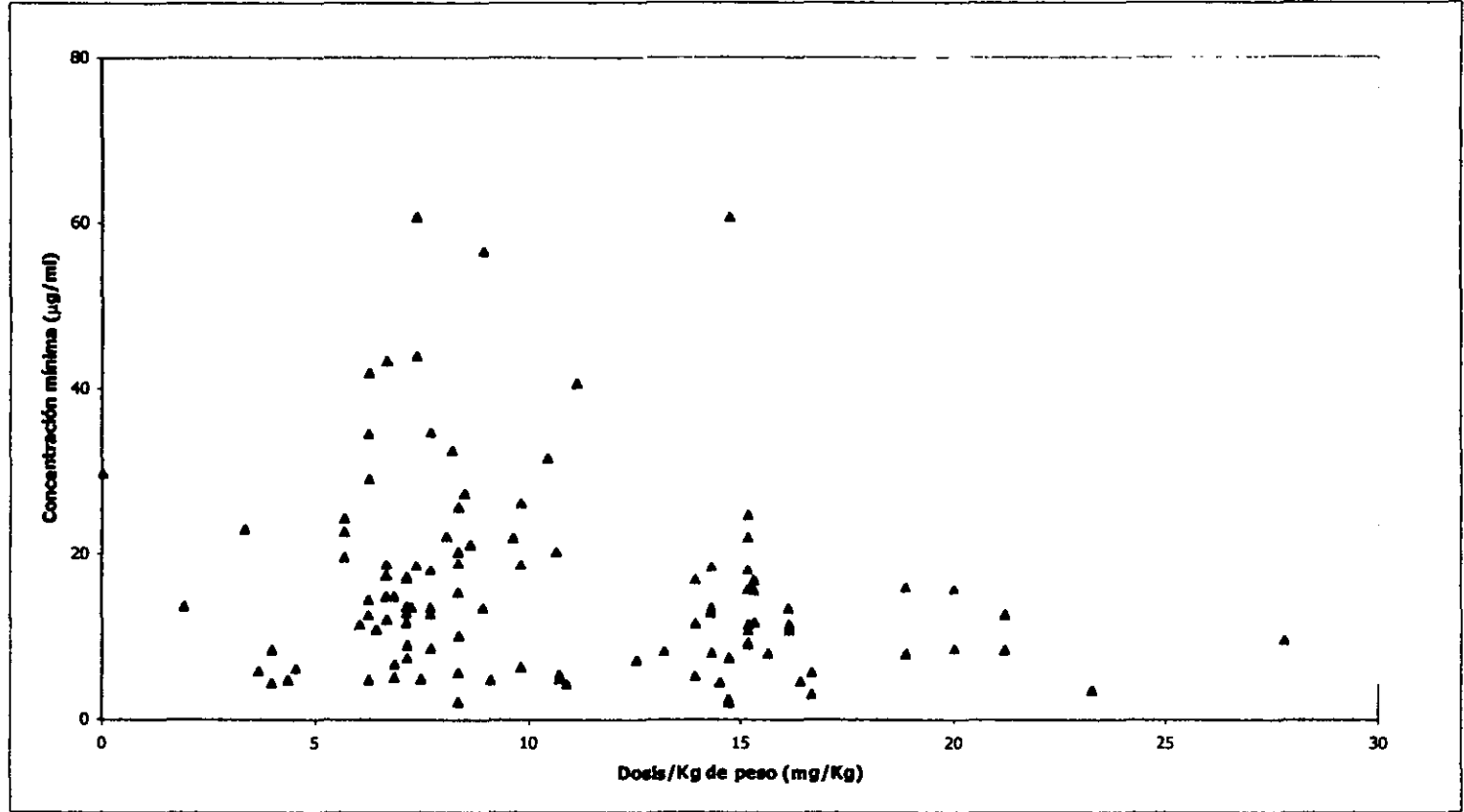


FIGURA 9. Dosis de vancomicina por Kg de peso corporal vs. concentración mínima de vancomicina en suero.

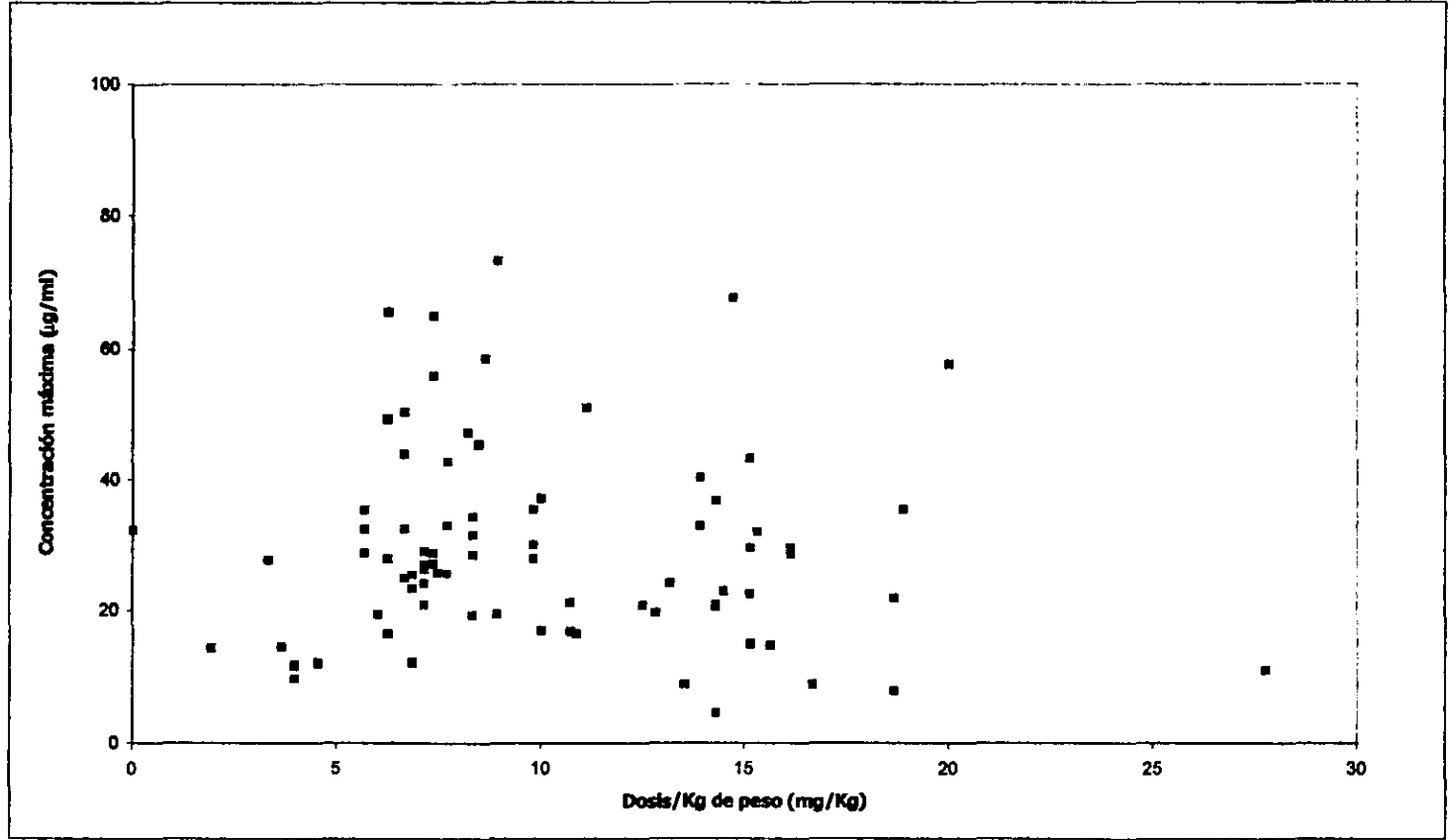


FIGURA 10. Dosis de vancomicina por Kg de peso corporal vs. concentración máxima de vancomicina en suero.

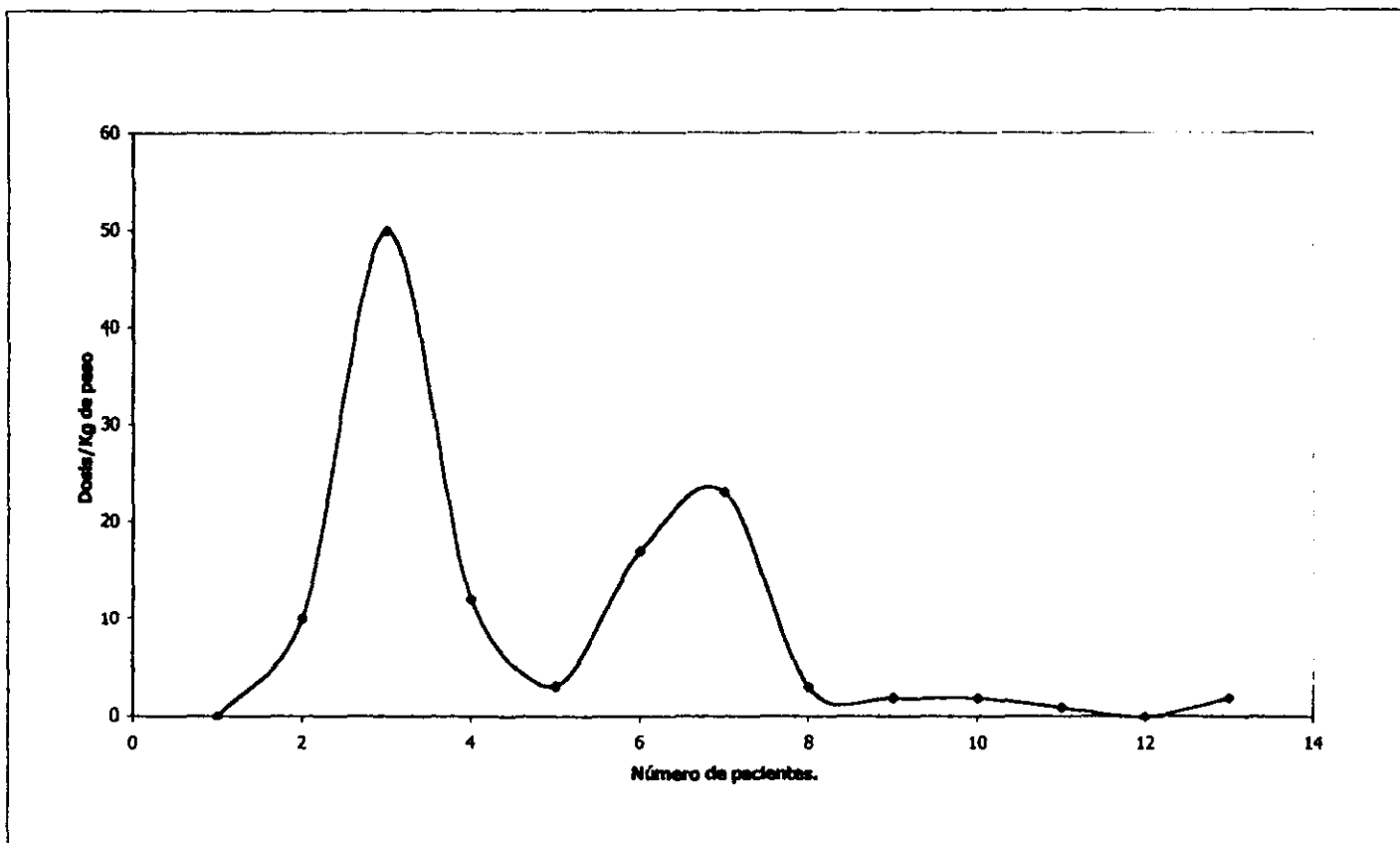


FIGURA 11. Dosis de vancomicina por Kg de peso corporal vs. número de pacientes.

5.3.1.2. Relación entre la edad y los niveles de vancomicina en suero.

La concentración mínima promedio observada para la población estudiada es de $15.1 \pm 10.9 \mu\text{g/mL}$ y la concentración máxima observada fue de $28.9 \pm 14.3 \mu\text{g/mL}$. Estos datos se pueden observar en las figuras 12, 13, 14 y 15; asimismo, se aprecia como la mayoría de los puntos que representan las concentraciones mínimas obtenidas, se encuentran por arriba del intervalo propuesto de 5-10 $\mu\text{g/mL}$ y cómo las concentraciones máximas, en su mayoría representan concentraciones subterapéuticas, es decir, por debajo de los 30-40 $\mu\text{g/mL}$, sin importar la edad del paciente. Se han llevado a cabo varios estudios donde se informan concentraciones mínimas y máximas similares a las obtenidas en el presente trabajo. James y colaboradores (1996) [53] encontraron concentraciones mínimas de $8.4 \pm 5.9 \mu\text{g/mL}$ y concentraciones máximas de $53.4 \pm 19.3 \mu\text{g/mL}$ en una población de 10 pacientes con edades de 27 a 47 años de edad con función renal normal, observando una marcada variación interindividual en los valores de concentraciones obtenidas, tras comparar la administración de 1 gramo de vancomicina cada 12 horas contra 500 mg de dosis de carga seguidos de la infusión de 2 gramos del fármaco en un lapso de 24 horas. Del mismo modo, González-Martín y colaboradores [26], reportan un intervalo de concentración máxima de vancomicina de 37.8-109.3 $\mu\text{g/mL}$ tras la administración de una dosis de 1 g del fármaco por vía intravenosa a 8 pacientes con falla renal severa.

Al correlacionar los valores de concentración de vancomicina máxima y mínima obtenidas, con la edad de los pacientes (representadas en las figuras 12 y 13, así como los valores de concentración sérica ajustada por dosis con la finalidad de disminuir la variabilidad debida a los intervalos de dosificación y las dosis administradas al grupo de pacientes vs. edad, (figuras 14 y 15), se observa que no existe relación directa, es decir, no hay una dependencia entre la edad y las concentraciones obtenidas, ya que un paciente de 16 años puede alcanzar una concentración mínima similar a la de un paciente de 69 años en donde ambos presentan función renal variable (pacientes 7 y 8, tabla 9).

Para demostrar lo anterior, se realizó un análisis estadístico para probar que no existe diferencia entre poblaciones de adultos jóvenes de 16 a 50 años de edad y adultos mayores de 50 años de edad, con respecto a la concentración sérica obtenida. La prueba de F ($\alpha = 0.05$) mostró que no existe diferencia significativa entre las 2 poblaciones, es decir, los niveles séricos de vancomicina obtenidos son independientes de la edad del paciente.

Sin embargo, dado que la mayoría de pacientes son mayores de 55 años y que la función renal va disminuyendo con la edad, y que la vancomicina se elimina básicamente por vía renal, se puede observar cómo conforme la edad avanza, la susceptibilidad del paciente a alcanzar concentraciones séricas más elevadas de lo esperado, es mayor. Lo anterior concuerda con lo observado en otros estudios [29,54,55] donde establecen que la edad es un parámetro a estudiar al dosificar a un paciente.

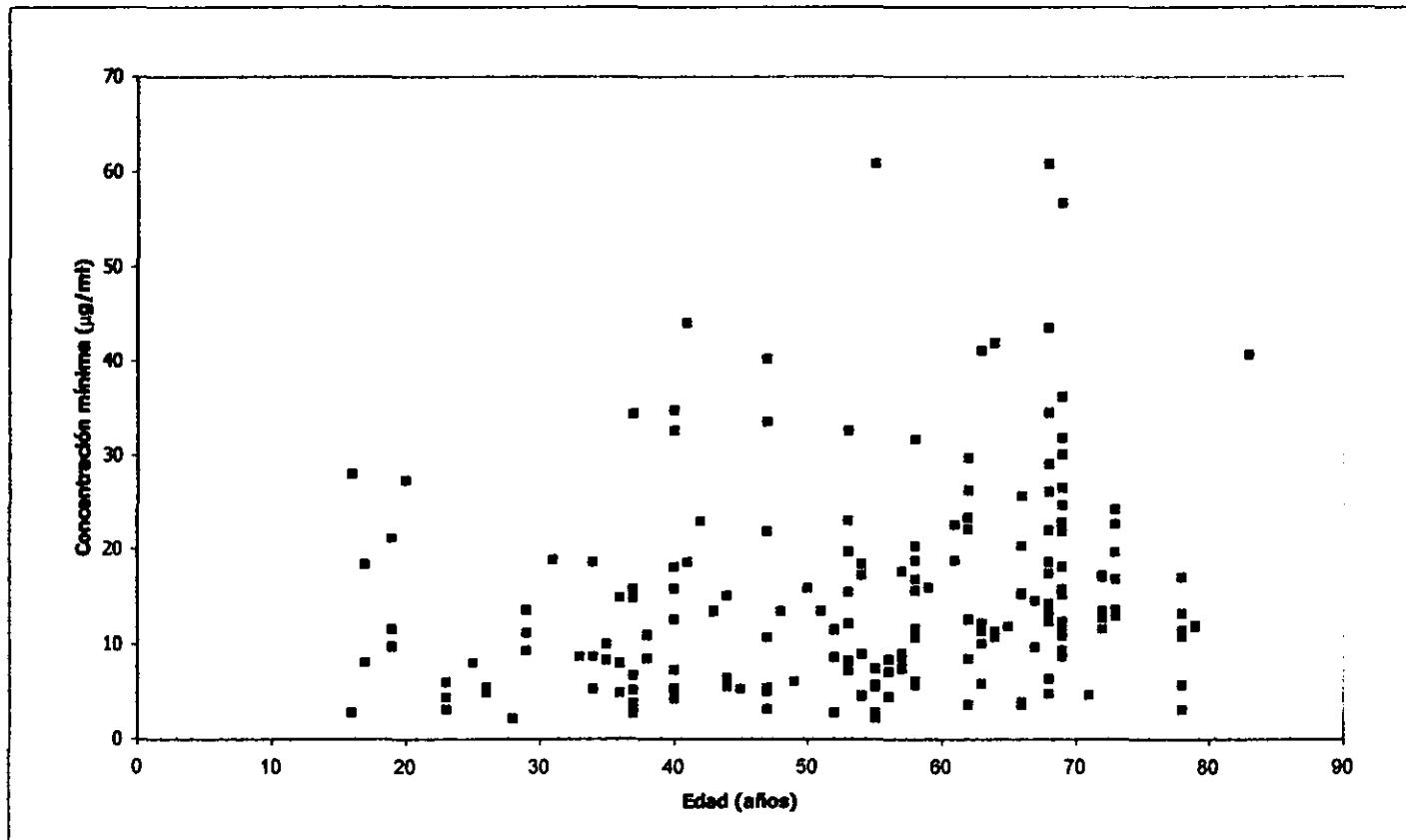


FIGURA 12. Edad vs. concentración mínima de vancomicina en suero.

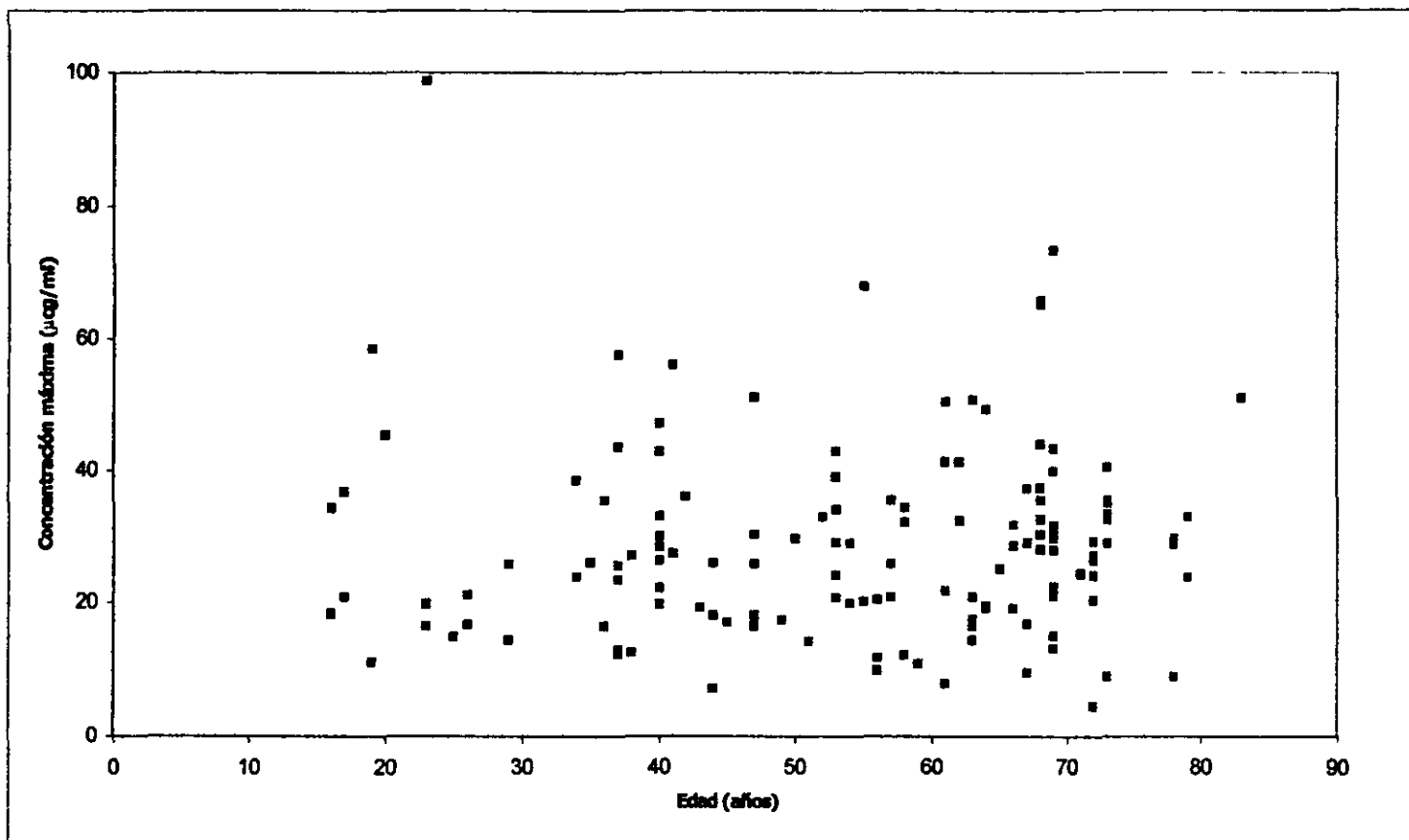


FIGURA 13. Edad vs. concentración máxima de vancomicina en suero.

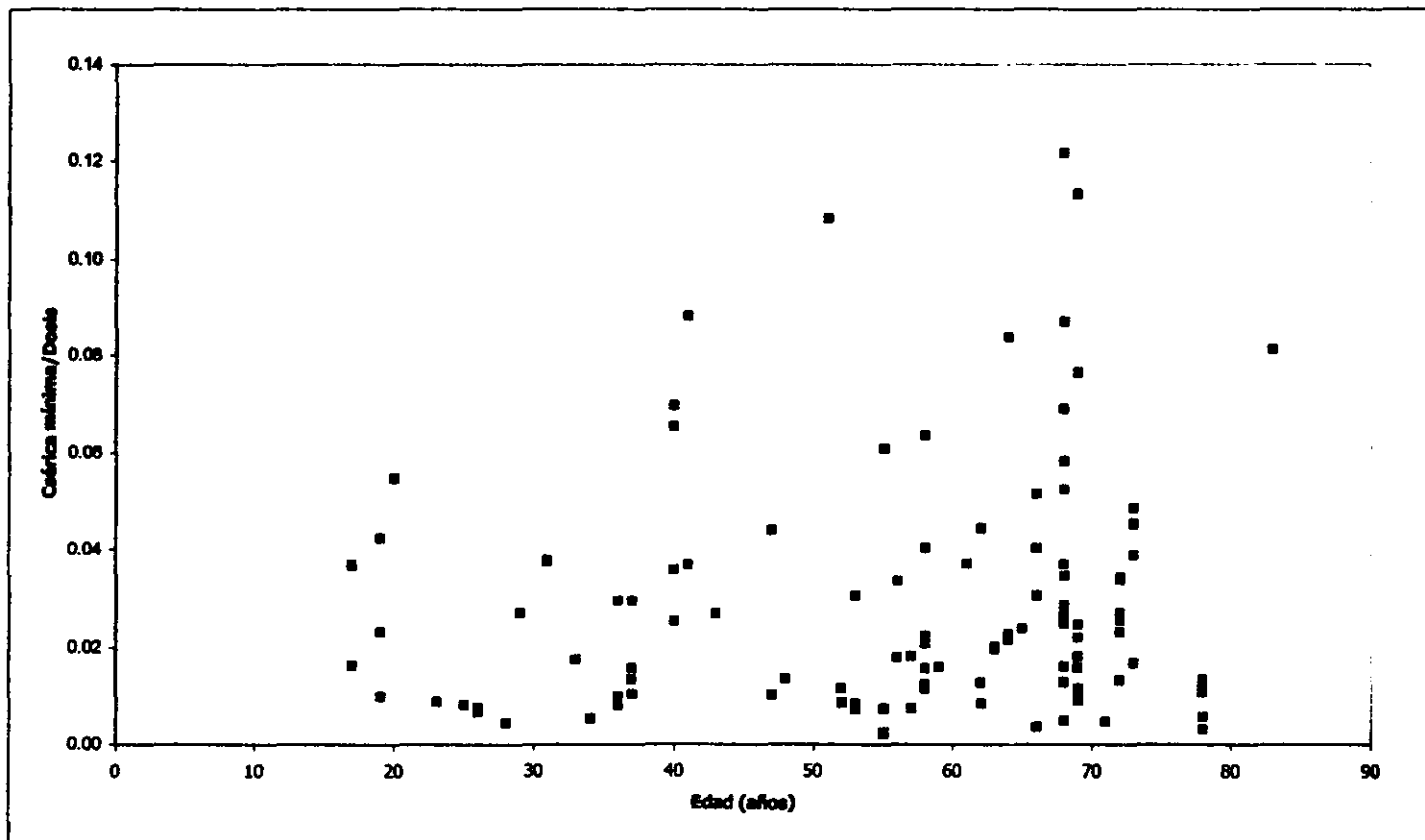


FIGURA 14. Edad vs. concentración sérica mínima/dosis.

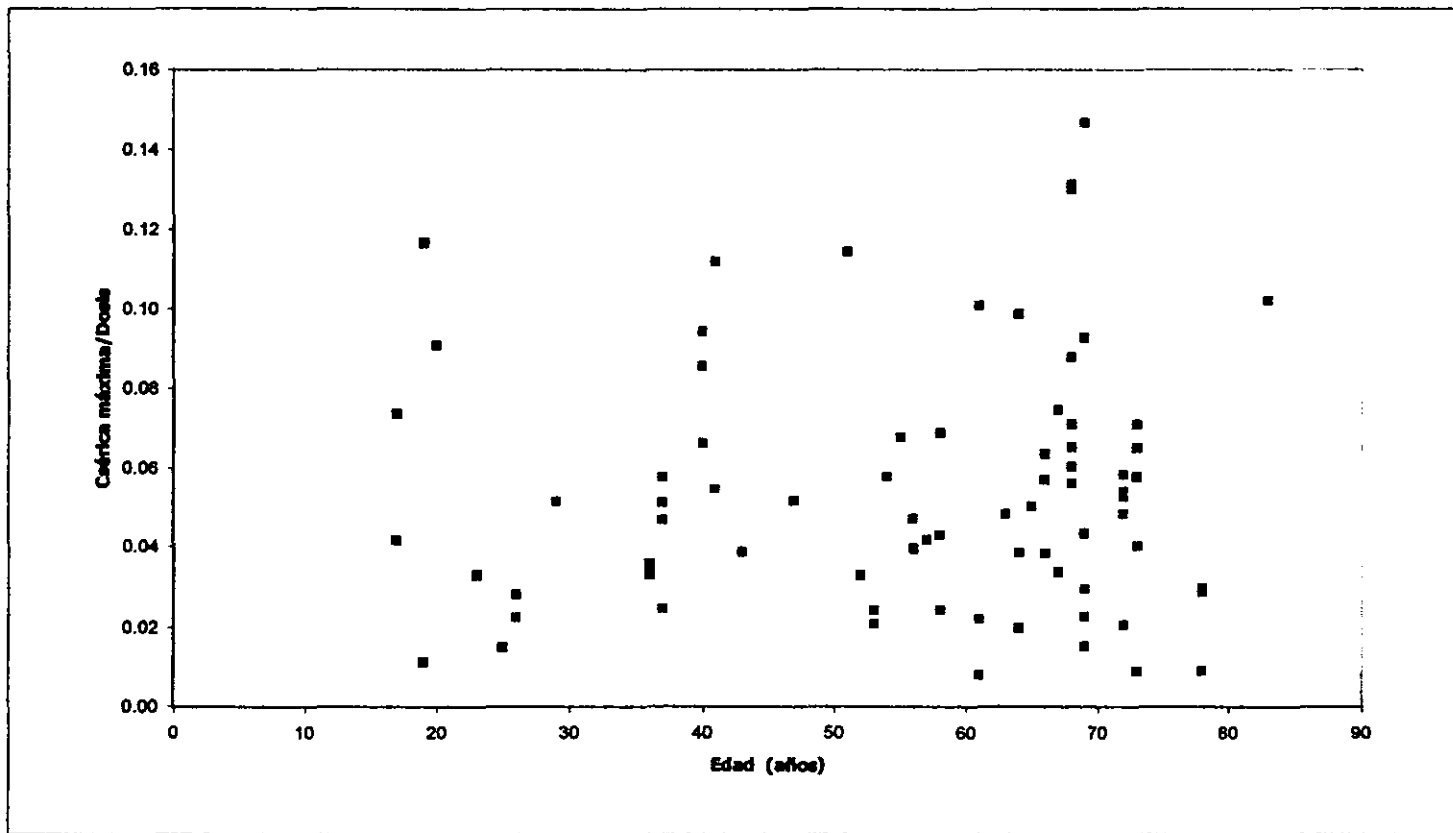


FIGURA 15. Edad vs. concentración sérica máxima/dosis.

5.3.1.3. Relación entre el género y los niveles de vancomicina en suero.

De los 125 pacientes involucrados en el estudio, el 62% (n= 68) está representado por hombres y el 38% (n= 41) restante, por mujeres. Al evaluar los niveles de vancomicina en suero en función de la concentración sérica entre la dosis administrada y el género del paciente, representados en las figuras 16 a 19, no se observa dependencia entre el género y la concentración; es decir, el género no ejerce ningún efecto sobre la concentración de vancomicina en suero.

Para demostrar lo anterior, se realizó un análisis estadístico para probar que no existe diferencia entre los niveles séricos de vancomicina (concentración mínima) obtenidos entre la población de hombres (16.5 ± 13.08) y mujeres (14.6 ± 8.86). La prueba de F ($\alpha = 0.05$) mostró que no existe diferencia significativa entre las 2 poblaciones, es decir, los niveles séricos de vancomicina obtenidos son independientes del género del paciente.

5.3.1.4. Relación entre la depuración de creatinina y los niveles de vancomicina en suero.

La población en estudio consistió de 125 pacientes, de ambos sexos, con diferentes patologías, tales como sepsis, endocarditis, mediastinitis, insuficiencia hepática, e insuficiencia renal aguda o crónica independientemente de sus afecciones cardíacas tomadas en consideración para poder ser admitidos en el Instituto Nacional de Cardiología. De esta población se extrajeron los valores de creatinina sérica y con estos datos se realizó un gráfico (figura 20) para tratar de establecer la existencia de correlación entre dichos valores y los valores reportados de concentración mínima y máxima, observándose que no hay relación directa entre ellos. Del mismo modo, en la figura 20 no se observa ninguna dependencia entre los valores de depuración de creatinina calculados a partir de los datos de creatinina sérica aplicando la ecuación de Cockcroft-Gault (ecuación 1) con respecto a las concentraciones mínimas y máximas, cuando se utilizan todos los datos de creatinina sérica para dichos cálculos ya que están involucrados tanto

pacientes con función renal normal como con función renal variable o insuficiencia renal.

No obstante, al relacionar únicamente los valores de creatinina sérica que están dentro del intervalo aceptado de 0.5 a 1.5 mg/dl (función renal normal), con los datos de concentraciones mínimas y máximas (figura 22) se presenta una tendencia lineal que es más evidente con los datos de concentración mínima ($r=0.6654$) que con los de concentración máxima ($r=0.4492$).

Lo anterior puede deberse a que dado que el valor de creatinina sérica es de utilidad para indicar el grado de función renal, se esperaría que al aumentar el valor de creatinina sérica, la depuración de creatinina disminuya, y dado que la vancomicina se elimina primordialmente por vía renal, se presentaría una disminución en la velocidad de eliminación de ésta, dando como resultado un aumento en la concentración sérica.

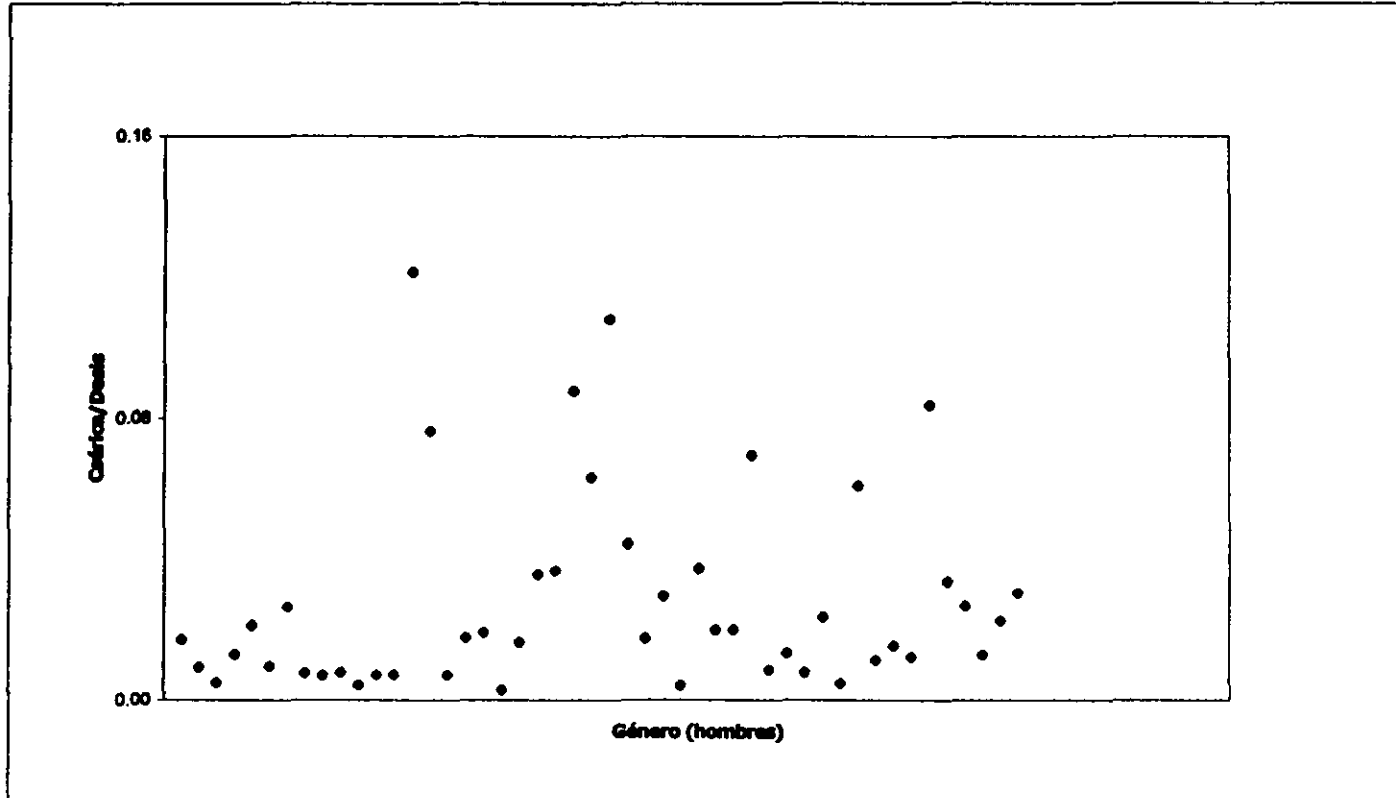


FIGURA 16. Género vs. concentración sérica mínima/dosis (hombres).

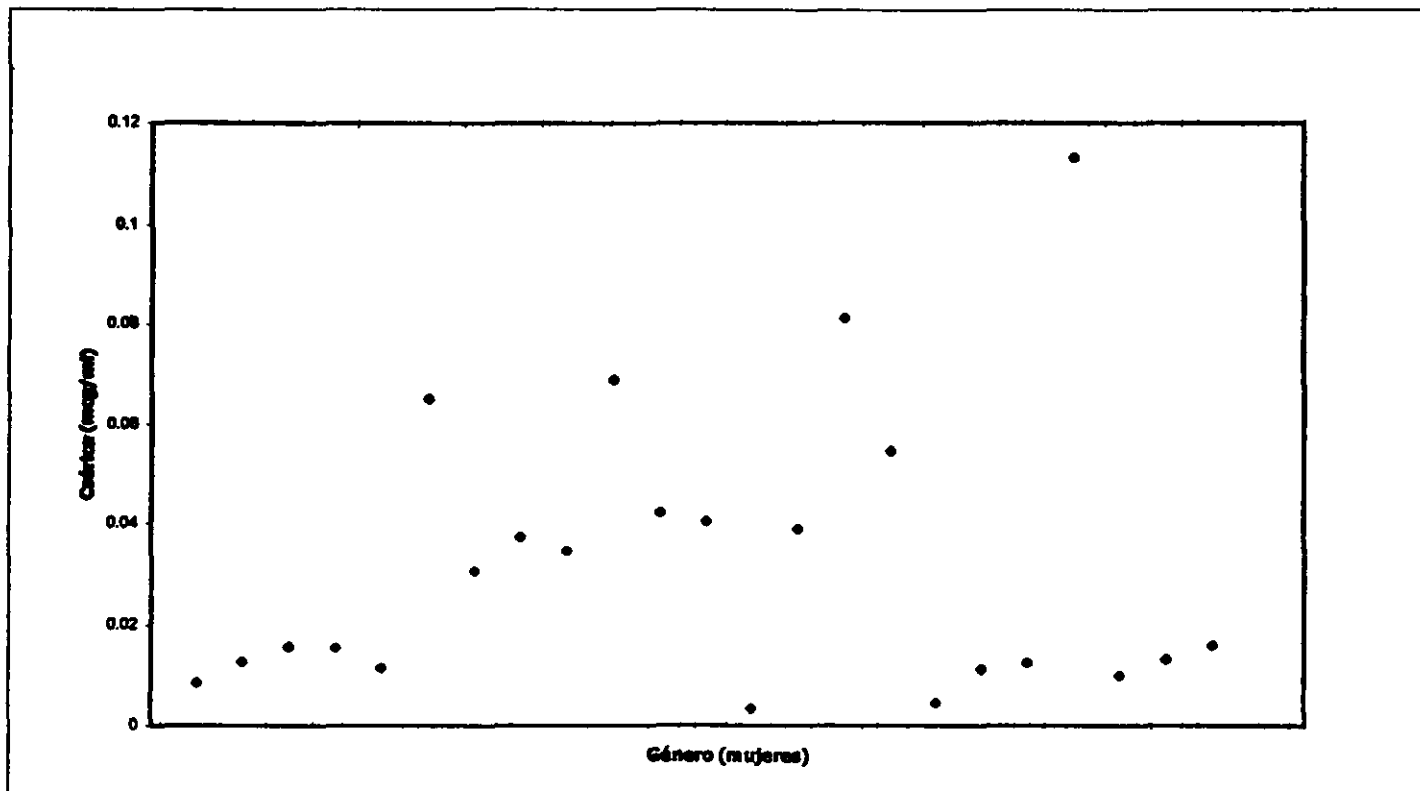


FIGURA 17. Género vs. concentración sérica mínima/dosis (mujeres).

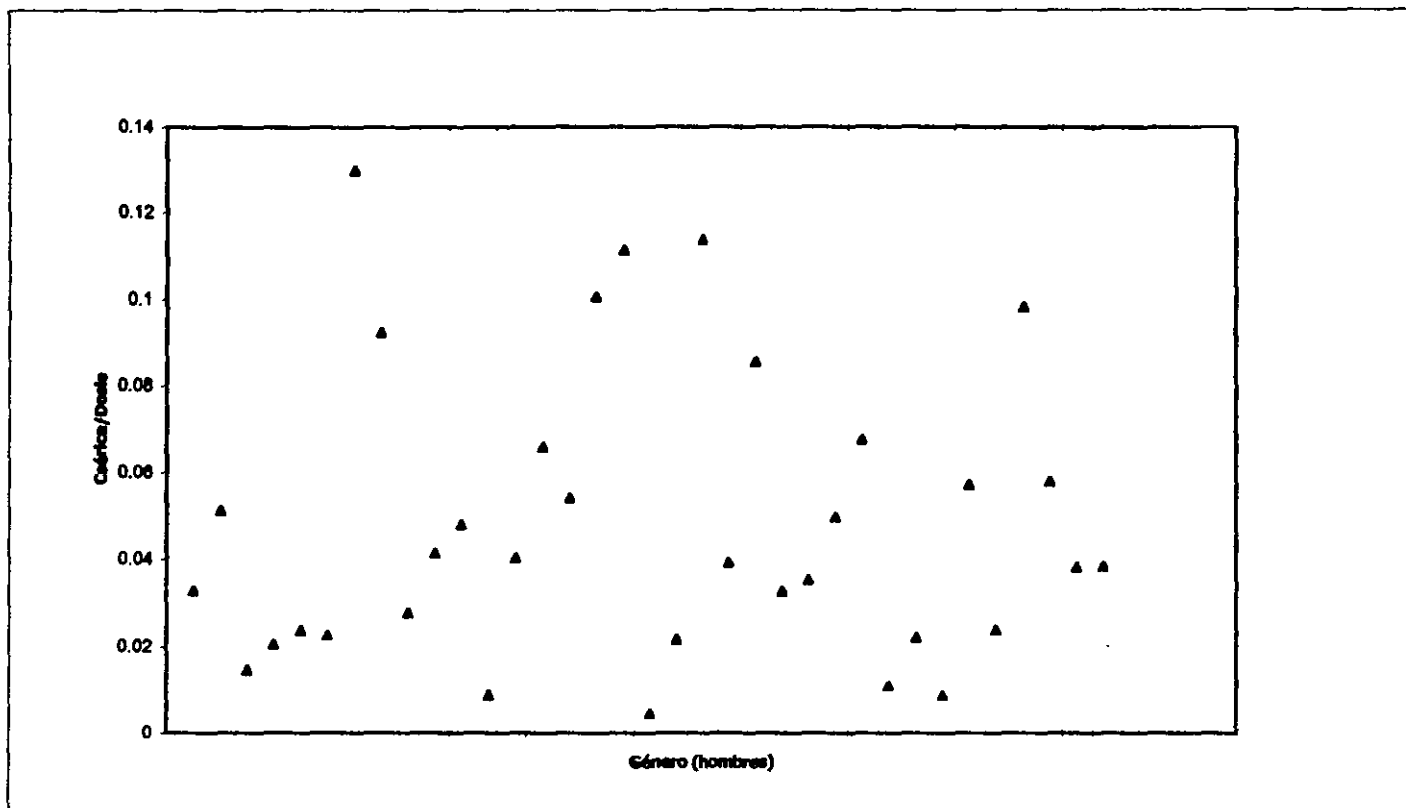


FIGURA 18. Género vs. concentración sérica máxima/dosis (hombres).

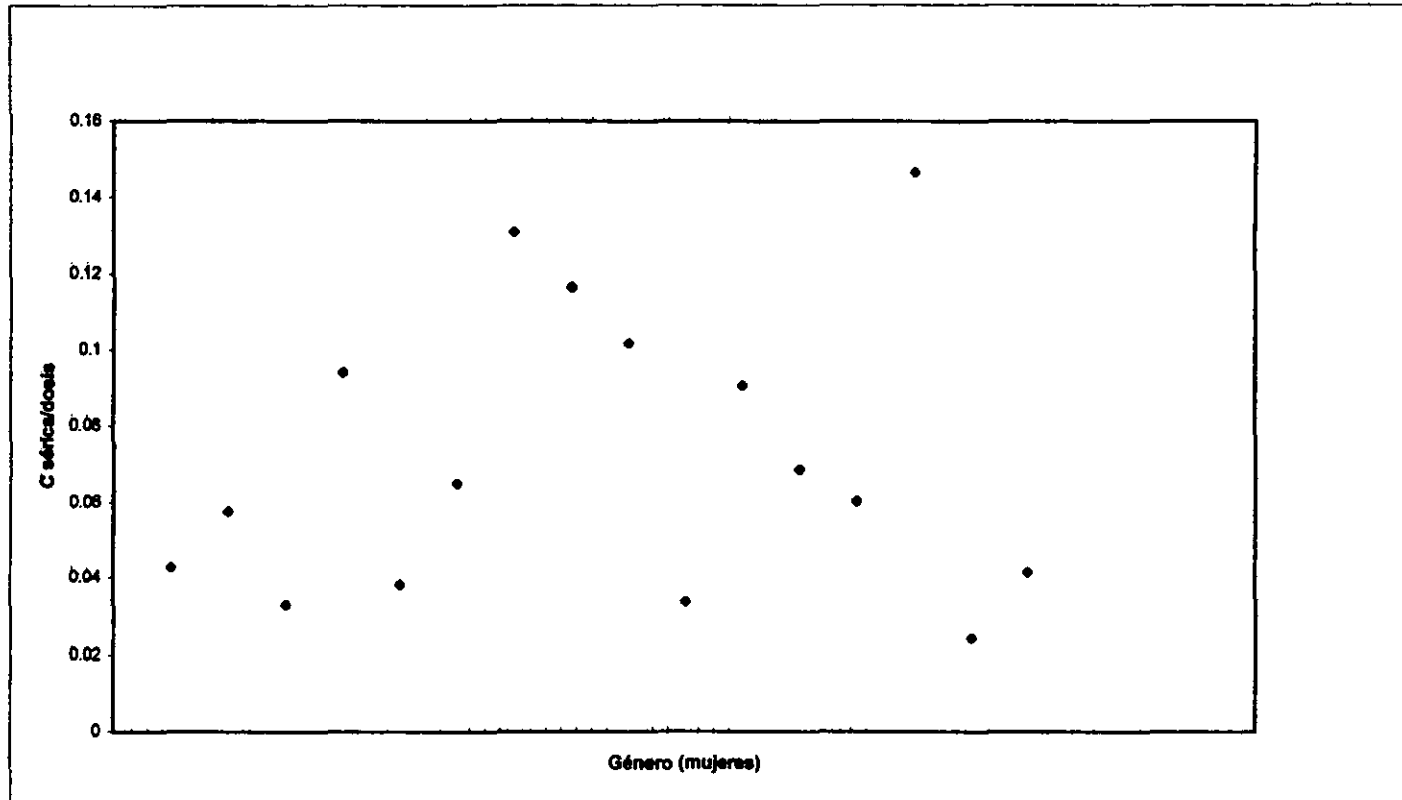


FIGURA 19. Género vs. concentración sérica máxima/dosis (mujeres).

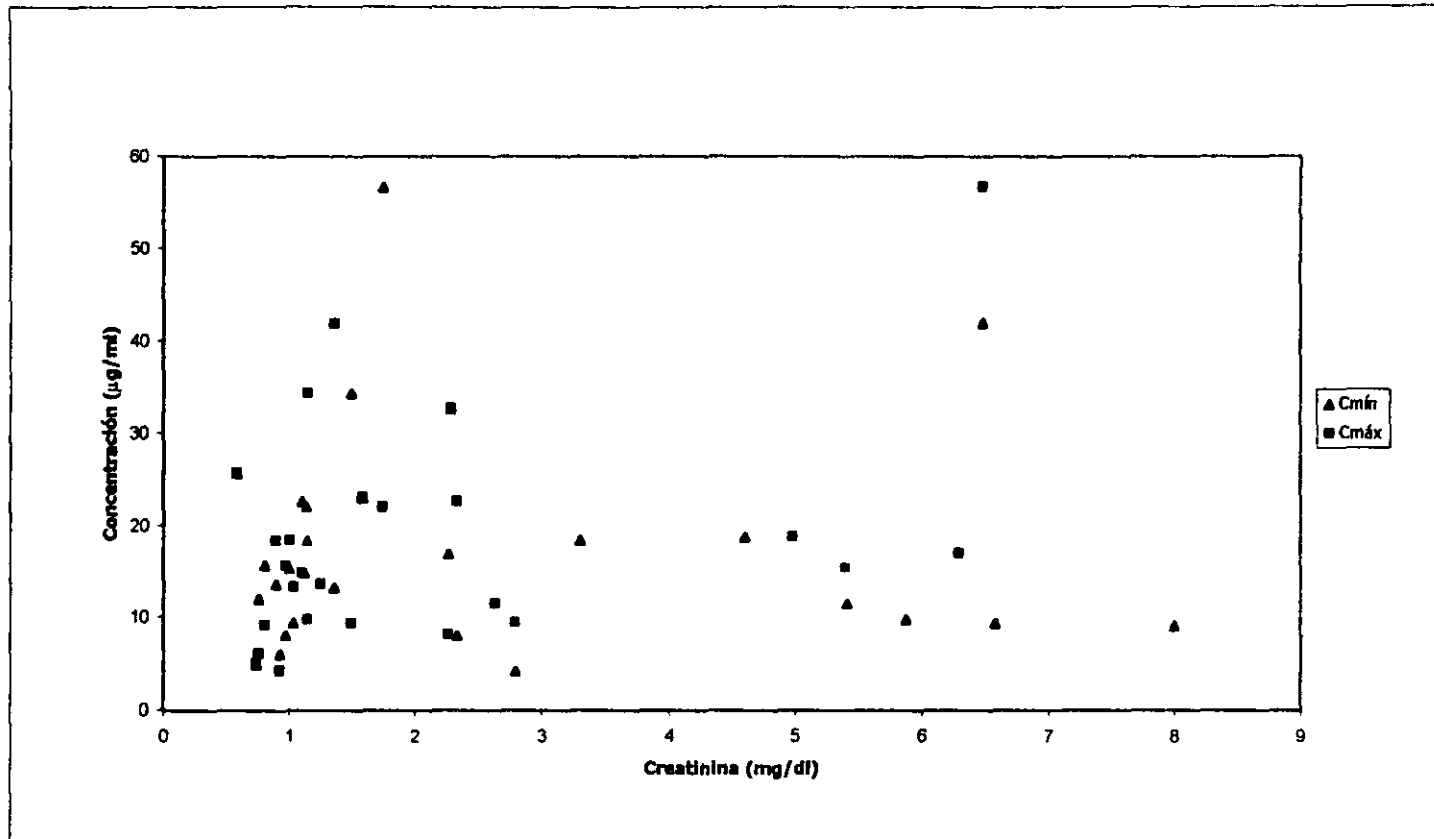


FIGURA 20. Creatinina sérica vs. concentración de vancomicina en suero.

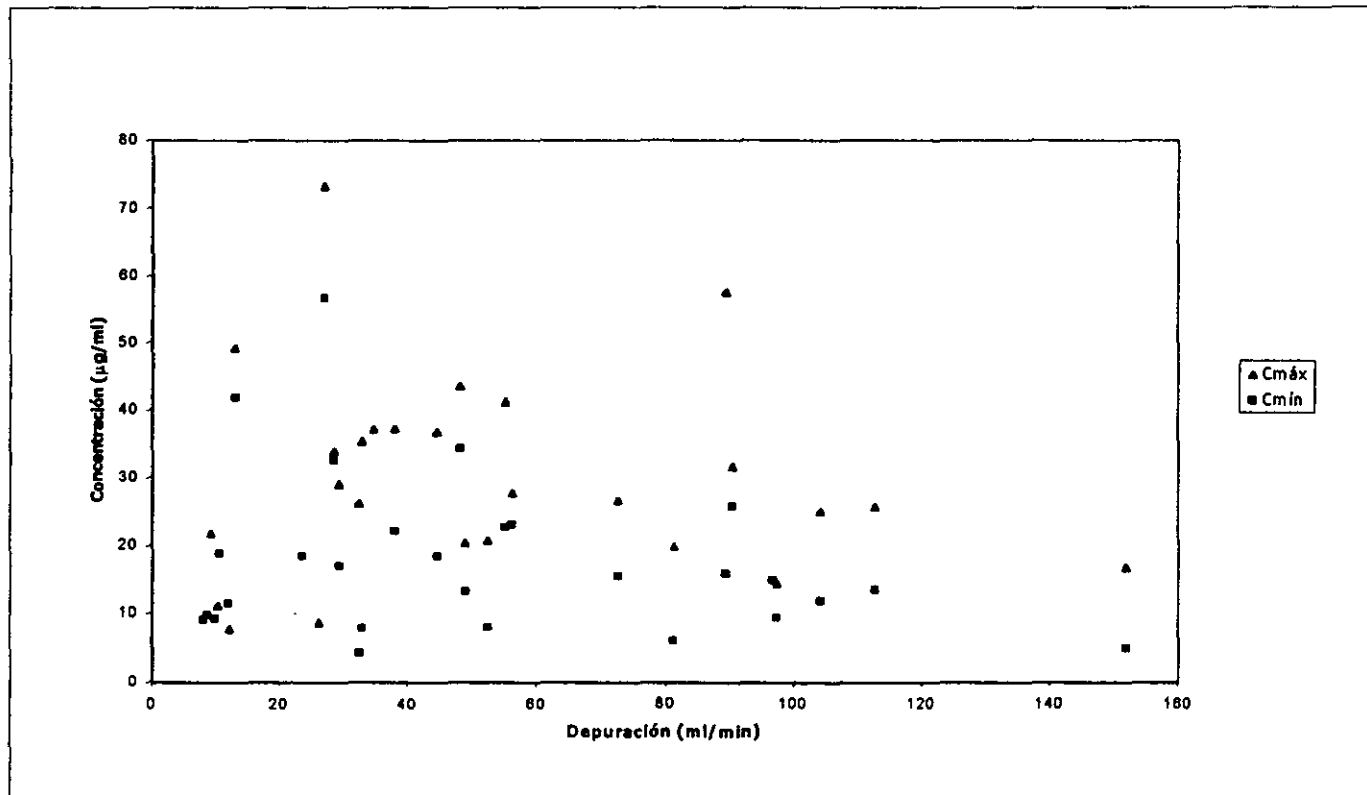


FIGURA 21. Depuración de creatinina calculada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault vs. concentración de vancomicina en suero.

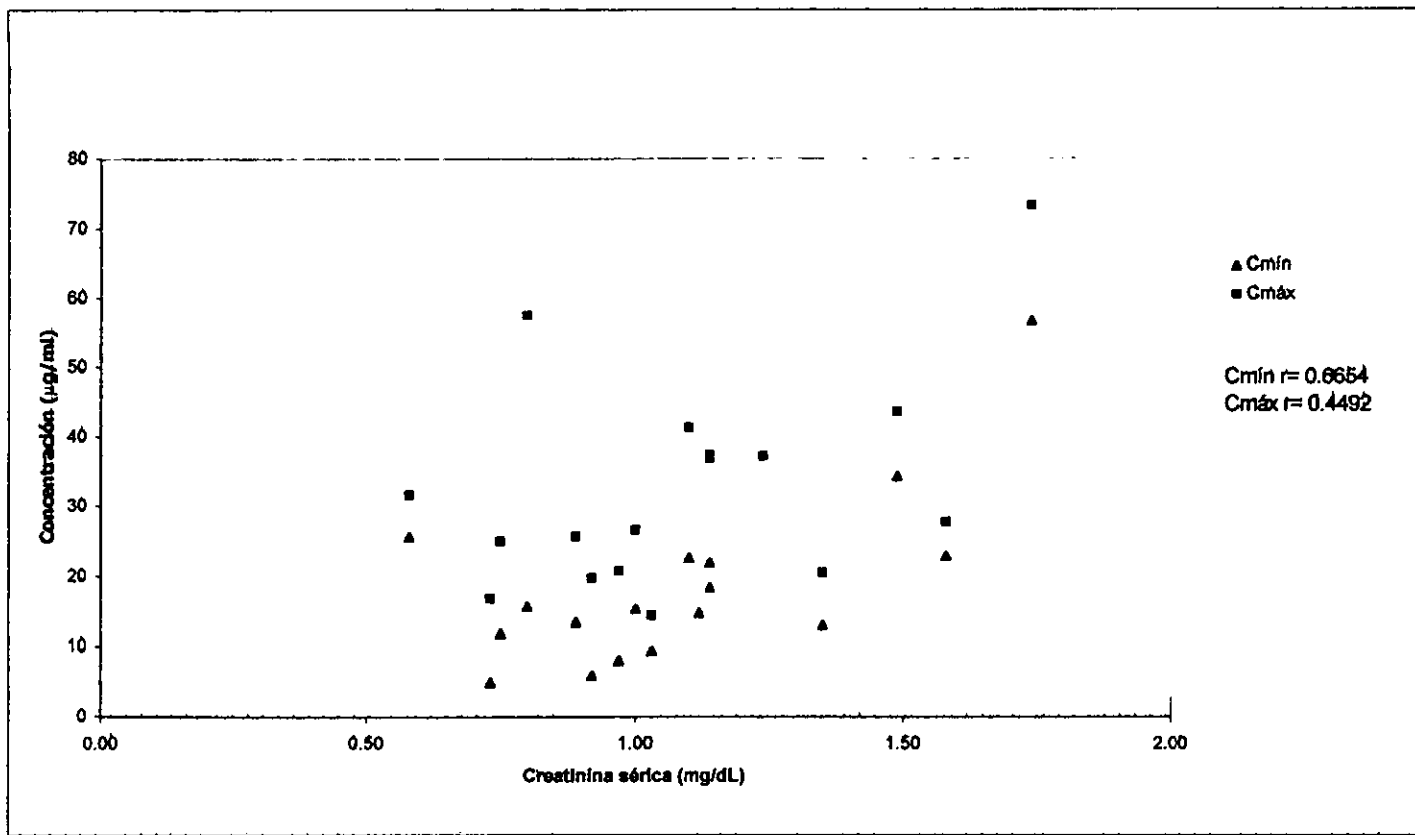


FIGURA 22. Creatinina sérica vs. concentración de vancomicina en suero en pacientes con función renal normal.

Así que, al graficar el valor de depuración de creatinina calculada con la ecuación de Cockcroft-Gault para pacientes con función renal normal (figura 23), y correlacionarla con los valores de concentraciones mínimas y máximas, se observa cierta relación directa con respecto a la concentración mínima ($r = -0.4983$) y una correlación mayor con respecto a la concentración máxima ($r = -0.6017$) pero en sentido inverso, lo cual corrobora que al aumentar la depuración de creatinina, se observará una disminución en los niveles séricos de vancomicina.

Asimismo, al graficar los valores individuales de la depuración de vancomicina calculados a partir de la ecuación 4, con respecto a los valores de concentraciones mínima y máxima en la figura 24, se observa que, para el caso de la concentración mínima, se obtiene una buena correlación ($r = 0.7150$) que es aún mayor al graficar el logaritmo natural de la concentración en la figura 25 ($r = 0.8178$). Como se puede observar, en el caso de la concentración máxima se obtuvo una tendencia a ser constante a lo largo del intervalo de depuración de la vancomicina como es de esperarse, a medida que la depuración de la vancomicina aumente, se esperará que la concentración en suero disminuya.

La consideración a seguir es el establecer si existe relación entre la depuración de creatinina y la depuración de vancomicina para esta población, debido a que se han llevado a cabo varios estudios en otros países en donde se ha establecido con cierta linealidad [18,28,54,56] la relación directa entre la depuración de creatinina y la depuración de vancomicina. Para demostrarlo nos referimos a la figura 26 donde se puede observar una tendencia ligeramente lineal ($r = 0.5738$) cuando se exponen los datos de pacientes con función renal variable y normal.

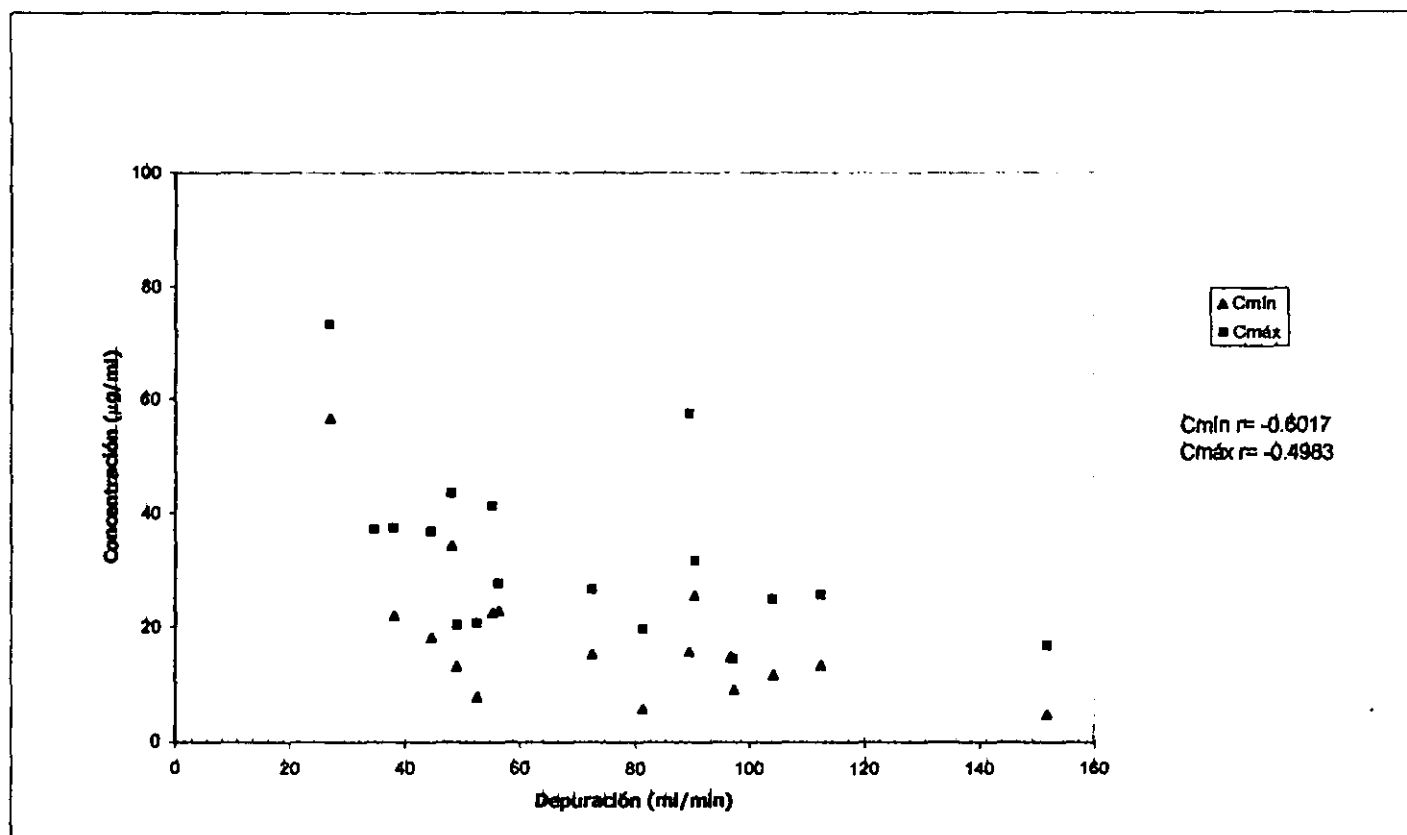


FIGURA 23. Depuración de creatinina calculada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault vs. concentración de vancomicina en suero de pacientes con función renal normal

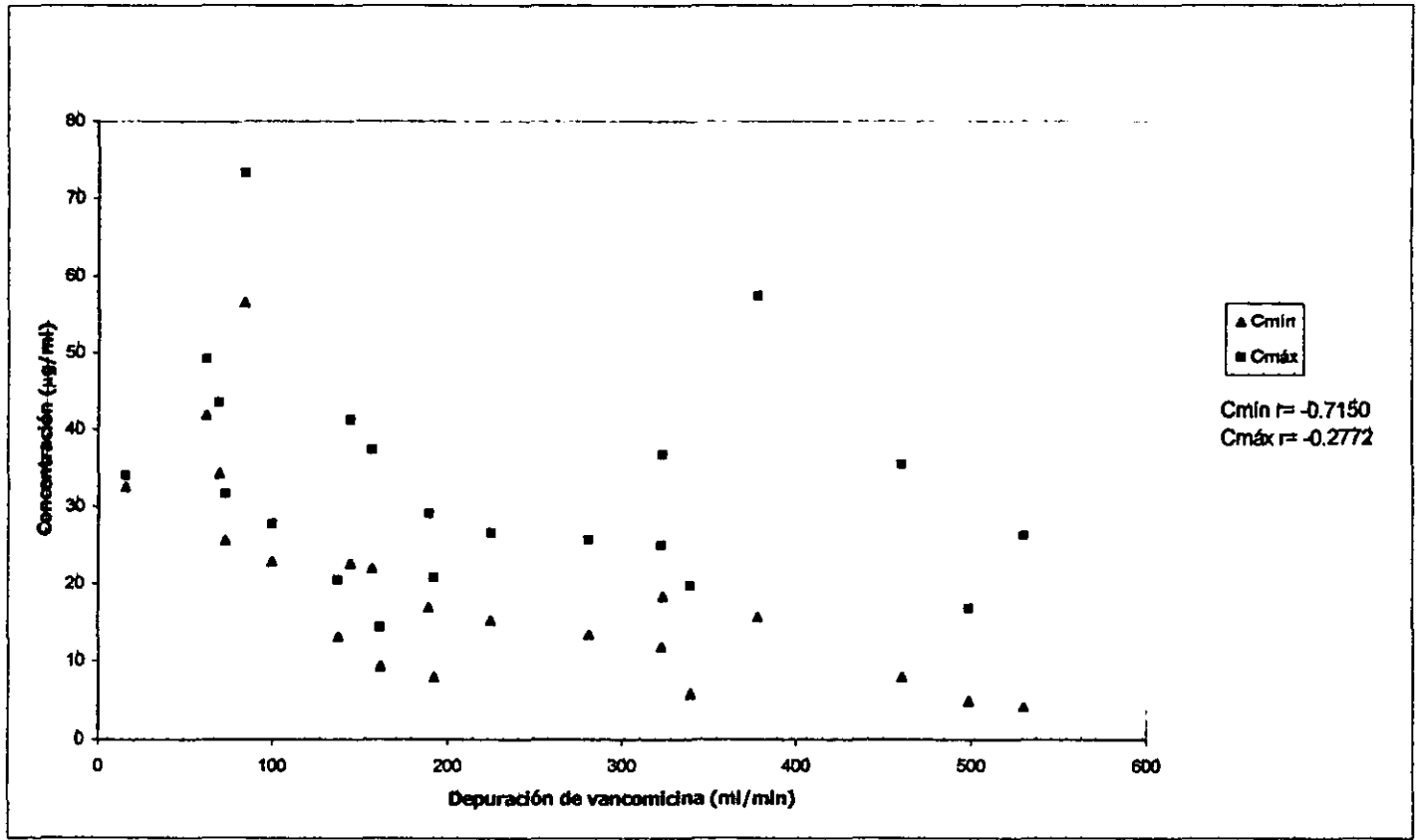


FIGURA 24. Depuración de vancomicina calculada mediante la ecuación 4 vs. concentración de vancomicina en suero.

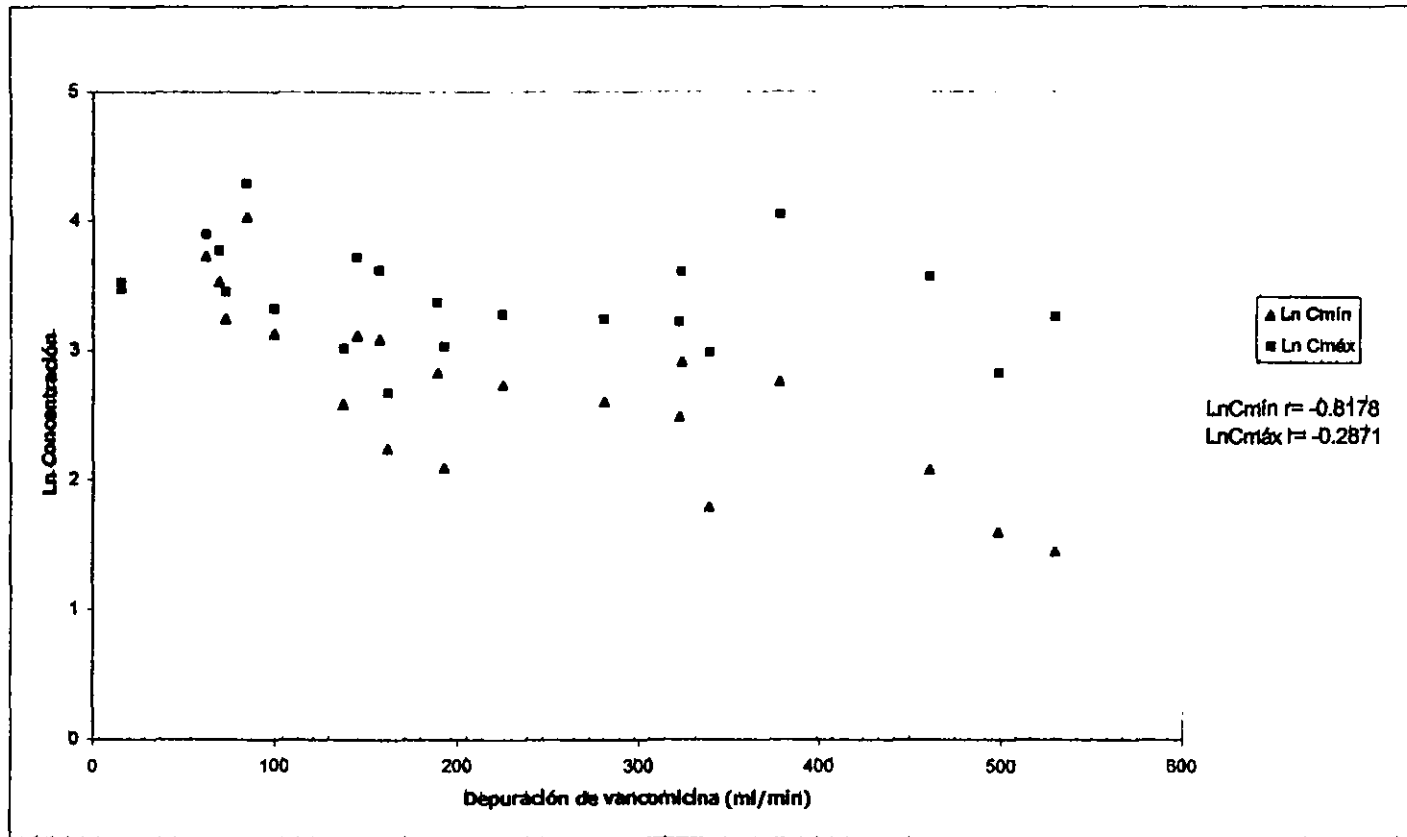


FIGURA 25. Depuración de vancomicina calculada mediante la ecuación 4 vs. Ln de la concentración de vancomicina en suero.

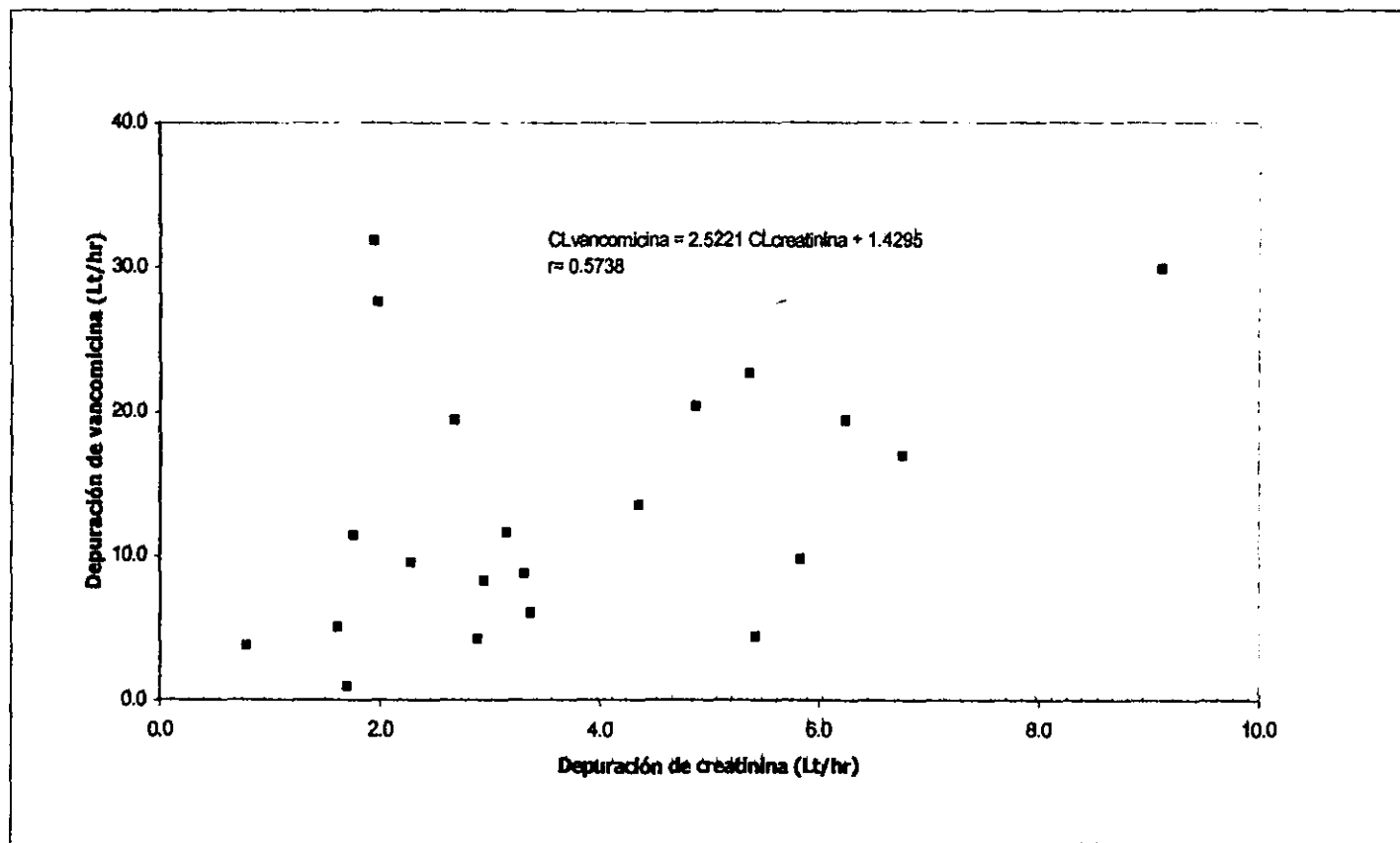


FIGURA 26. Depuración de creatinina calculada con la ecuación de Cockcroft-Gault vs. depuración de vancomicina calculada mediante la ecuación 4.

Para poder observar mejor dicha tendencia lineal, se graficaron únicamente los valores de 16 pacientes con función renal normal obteniéndose una correlación de 0.6771 en la figura 27, que concuerda con lo obtenido por Birt y col. para una población de 22 pacientes ($r= 0.703$) y por Ducharme ($r= 0.630$) [28,54]. Lo anterior nos indica que la eliminación de la vancomicina del organismo, está en relación directa con la función renal, es así, que aquellos pacientes con función renal variable, y aún más aquellos pacientes con insuficiencia renal, constituyen una población de especial interés y cuidado al ser tratados con vancomicina, debido a que se presenta mayor variabilidad interindividual en la respuesta y son los más susceptibles a alcanzar concentraciones tóxicas debido a la acumulación de la vancomicina en el organismo, ya que su eliminación es mucho más lenta en comparación con un paciente con función renal normal.

En la tabla 10 se presenta la ecuación de la recta que describe la relación entre la depuración de creatinina y la depuración de vancomicina y la obtenida por otros investigadores.

Se han llevado a cabo varios estudios para determinar la farmacocinética de la vancomicina en diferentes poblaciones [52,53,55] donde se reportan los valores de tiempo de vida media muy variables que van desde las 5 horas hasta 15 horas en pacientes con función renal normal. En la tabla 5 se presentan los valores de tiempo de vida media calculado a partir de la constante de eliminación de la vancomicina obtenido para cada paciente, el valor promedio obtenido es de 4.58 horas. Al realizar el cálculo del tiempo de vida media asumiendo que la depuración de vancomicina representa el 65% de la depuración de creatinina y un volumen de distribución de 0.7 Lt/Kg de peso corporal (tabla 5), se puede observar que en pacientes con una depuración muy baja, presentan tiempos de vida media muy elevados, es decir, y de acuerdo con lo expuesto anteriormente, se presenta una acumulación de fármaco en el organismo, al contrario de aquellos pacientes con función renal normal en donde se obtiene una vida media promedio de 7.65 horas, que coincide con el valor estándar aceptado de 7 horas [3,40].

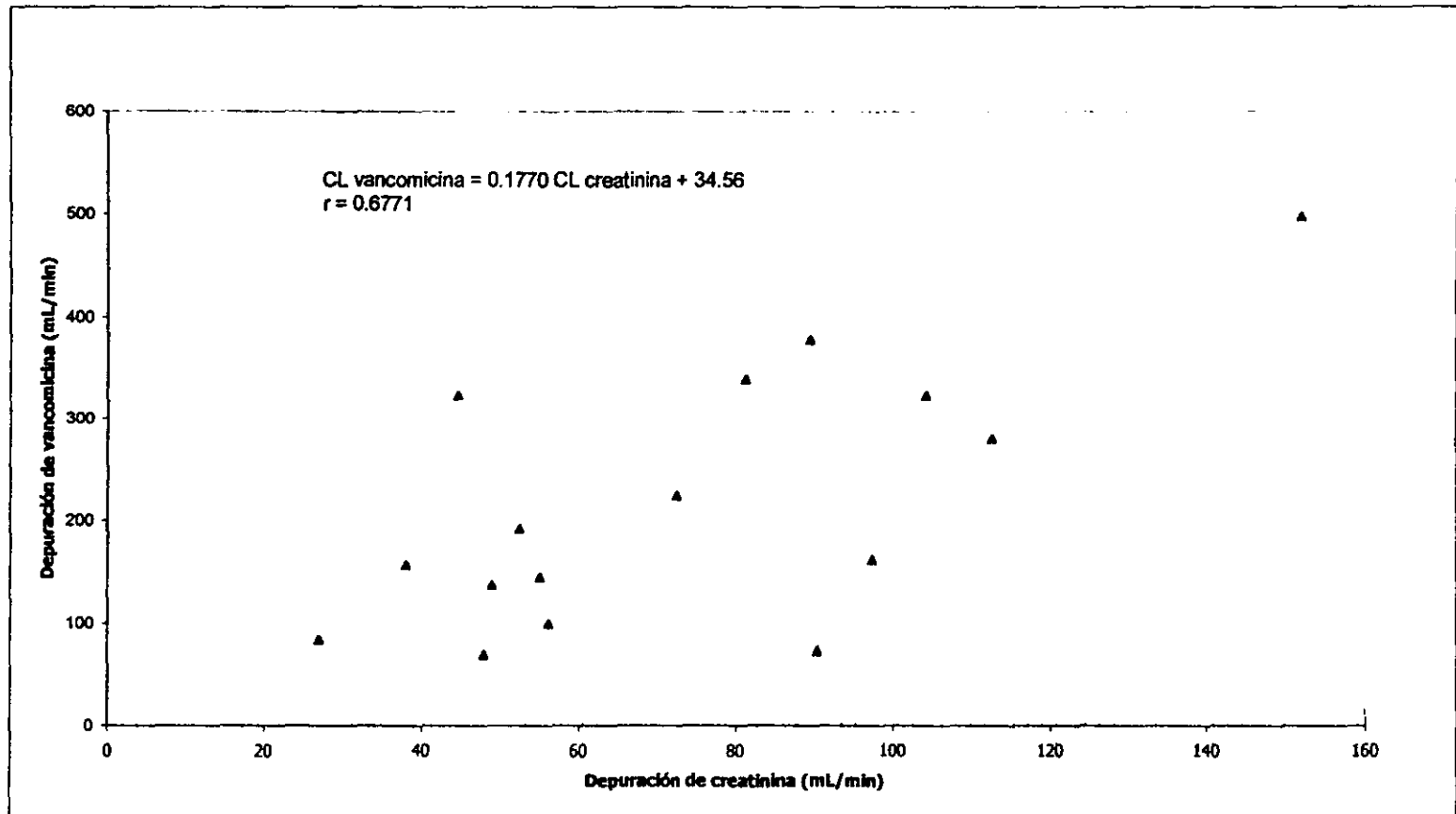


FIGURA 27. Depuración de creatinina calculada con la ecuación de Cockcroft-Gault vs. depuración de vancomicina calculada mediante la ecuación 4 en pacientes con función renal normal.

TABLA 10.

Comparación de la correlación entre la depuración de vancomicina y la depuración de creatinina reportada por Ducharme y Col. [54] y Birt y Col. [28] y la obtenida en el presente estudio realizado en el INCICH.

Autor	Año	Ecuación que describe la relación entre CL _{cr} y CL _{vanc.}	Coefficiente de correlación
INCICH	1999	CL _{vanc.} = 0.1770 CL _{cr} + 34.56 n = 16	r = 0.6771
Ducharme M.P. y Col.	1994	CL _{vanc.} = 0.771 CL _{cr} + 18.9 n = 185	r = 0.63
Birt J.K. y Col.	1990	CL _{vanc.} = 0.674 CL _{cr} + 13.45 n = 22	r = 0.703

El presente estudio concuerda con lo reportado en otros países, que existe una gran variabilidad interindividual entre los pacientes a los cuales se les administra vancomicina y que la depuración de creatinina representa un parámetro importante para la evaluación de la función renal de la cual depende la eliminación de la vancomicina.

5.4. DISEÑO DE REGIMENES TERAPEUTICOS.

El método más eficiente para aplicar al paciente con una terapia efectiva con vancomicina intravenosa es el considerar los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos para de ese modo determinar la dosis inicial, monitorear sistemáticamente los parámetros básicos y entonces ajustar apropiadamente la dosis como se indique. En la tabla 11 se presentan una serie de parámetros a monitorear y preguntas útiles en la iniciación y monitoreo de la terapia con vancomicina. Este proceso de monitoreo terapéutico del fármaco, proporciona una aproximación de la resolución de problemas comunes para identificar tópicos asociados con la terapia del paciente y la individualización de regímenes de dosificación. Además, es necesario mantener comunicación con las enfermeras, personal del laboratorio y el paciente para incrementar la efectividad del proceso de monitoreo.

El método de dosificación tradicional consiste en administrar 500 o 1000 mg de vancomicina vía intravenosa cada 6 o 12 horas respectivamente. Esta recomendación no toma en cuenta la variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos de la vancomicina o las características del paciente como lo es el peso corporal y la función renal, así que el uso de tales regímenes de dosificación estandarizados da como resultado concentraciones de vancomicina en suero mucho más elevadas de lo que se desea, aún en individuos sanos con función renal normal [24]. Se han propuesto varias guías, ecuaciones y nomogramas para establecer un régimen de dosificación racional para pacientes con falla renal [9], aunque ninguno de ellos tienen aplicación en aquellos pacientes con falla renal severa, es decir, aquellos que presenten un valor de depuración de creatinina menor de 10 mL/min y pacientes bajo programa de diálisis, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua. En este tipo de pacientes se recomienda monitorizar las concentraciones séricas de vancomicina que incluye la recolección de muestras después de transcurridas de 2 a 3 vidas medias de la vancomicina, que son de utilidad para determinar cuando se debe administrarse la siguiente dosis [3,13].

De los resultados obtenidos en el presente estudio, se observó la gran variabilidad interindividual que presenta la vancomicina, por lo que se recomienda llevar a cabo la individualización del tratamiento mediante el diseño de regímenes de dosificación, proponiéndose para ello la aplicación de alguno de los métodos descritos a continuación.

5.4.1. Nomograma de Moellering.

Este nomograma (figura 28) [57] es útil para determinar la dosis diaria total de vancomicina; sin embargo, es difícil de utilizar debido a que el cálculo de depuración de creatinina está en unidades de mL/min/Kg, el cual puede ser confundido con el valor de creatinina sérica. Además, la dosis de mantenimiento en mg/Kg/día da una aproximación de la dosis a utilizar en un período de 24 horas. A partir de este nomograma se han realizado algunas modificaciones basándose en un modelo abierto de un compartimiento dando como resultado una carta de dosificación la cual se presenta en la tabla 12; en ella se proporciona una guía de dosificación en intervalos más precisos [58].

5.4.2. Nomograma de Matzke.

Matzke y colaboradores [30] construyeron un nomograma de dosis fija/intervalo de dosificación variable el cual se presenta en la figura 29 basándose en los parámetros farmacocinéticos de 56 pacientes asumiendo un modelo de un compartimiento. Este nomograma está diseñado para proporcionar una dosis e intervalo de dosificación para alcanzar concentraciones máximas de vancomicina de 30 $\mu\text{g/mL}$ y concentraciones mínimas de 7.5 $\mu\text{g/mL}$, aunque algunos estudios han demostrado que con este método se pueden alcanzar concentraciones mucho más altas de lo predicho [59], y que este método es más preciso que el de Moellering [60].

TABLA 11.

Monitoreo de la terapia con vancomicina vía intravenosa en la práctica clínica.

I. <u>Parámetros básicos a monitorear.</u>	
Edad	
Género	
Altura	
Peso	
Temperatura	qod
Nitrógeno de urea sanguíneo	tid
Creatinina sérica	q3d
Conteo sanguíneo completo con diferencial	q3d
Cultivos y pruebas de sensibilidad	q3d
Estado de fluidos (entrada y salida)	días 2-4
Antibióticos concomitantes	qd
Oto- y nefrotoxinas potenciales	qd
Signos de eficacia y toxicidad	qd
	qd
II. <u>Monitoreo diario de los pacientes bajo tratamiento con vancomicina.</u>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Registrar el monitoreo de parámetros enlistados arriba. 2. Verificar el régimen de dosificación actual con los turnos de enfermería. 3. Comunicarse con otros clínicos con respecto al estado clínico del paciente. 4. Determinar un plan para cada curso del tratamiento del paciente. 5. Determinar cuando es que debe obtenerse la siguiente concentración sérica de vancomicina. 6. Cuando se ordenen las concentraciones de vancomicina, comunicarse con la enfermera del paciente y personal de laboratorio, para asegurarse de la apropiada recolección de muestras y registrar los tiempos de infusión y tiempos de muestreo. 	
III. <u>Evaluación de todas las concentraciones de vancomicina y de parámetros farmacocinéticos con respecto al estado clínico del paciente.</u>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Cuál es la recomendación, mg/Kg/dosis así como mg/Kg/d? 2. ¿Cómo se puede comparar la recomendación final con una población similar de pacientes reportados en la literatura farmacocinética? 3. ¿Ha ocurrido algo de lo siguiente que pueda influenciar la interpretación? <ol style="list-style-type: none"> a. Administración de dosis equivocada. b. Cálculos erróneos. c. Falsa información registrada (ej., tiempo de infusión, toma de muestras de sangre a tiempos incorrectos). d. Fármaco no administrado por completo. e. Dosis previa (s) administrada a tiempo (s) incorrecto. f. error del laboratorio en la recolección o ensayo de la muestra. 	

5.4.3. Método Lake.

Lake y Peterson [61] diseñaron una guía de dosificación simplificada que proporciona intervalos de dosificación para pacientes con función renal variable la cual se presenta en la tabla 13. Los autores recomiendan preferentemente utilizar el peso corporal total del paciente. Este método requiere el conocimiento del valor de creatinina sérica al igual que el método propuesto por Moellering, para calcular la depuración de creatinina mediante la ecuación 1 y tomar la muestra de sangre para determinar la concentración máxima, 30 minutos después de finalizada la infusión.

5.4.4. Método Rodvold.

Rodvold y colaboradores [18] propusieron una guía para la dosificación de vancomicina basándose en los parámetros farmacocinéticos obtenidos de 37 pacientes con varios grados de función renal aplicando un modelo de dos compartimientos. El análisis de regresión lineal múltiple que realizaron reveló que la depuración de creatinina era un poderoso factor de predicción de la depuración de la vancomicina y utilizaron esa relación para establecer una ecuación para realizar el cálculo de la dosis diaria de vancomicina requerida. La guía de dosificación propuesta se presenta en la tabla 14.

5.4.5. Métodos de dosificación basados en parámetros farmacocinéticos individuales.

Los métodos descritos anteriormente, proporcionan un buen punto de inicio; sin embargo, ninguno de estos métodos proporciona una individualización del régimen de dosificación basado en los parámetros farmacocinéticos de cada paciente. Uno de los métodos más populares para individualizar dosis de vancomicina basados en datos de tiempo-concentración sérica, es el método de Sawchuck-Zaske [62] que se presenta en la tabla 15; no obstante, para utilizar el método anterior se debe asumir:

- a) Se utiliza un modelo abierto de un compartimiento.
- b) Las $C_{m\acute{a}x}$ se obtienen de 1 hora a 3 horas después de finalizar la infusión para evitar la fase de distribución.
- c) Las concentraciones séricas de vancomicina durante la fase de distribución no son importantes y pueden ser ignoradas.
- d) El intervalo terapéutico para las concentraciones buscadas puede ser necesario que sean menor de 30 a 40 $\mu\text{g/mL}$ (p ej. 20 a 30 $\mu\text{g/mL}$).
- e) El período de muestreo óptimo debe ser adecuado para determinar los parámetros farmacocinéticos.

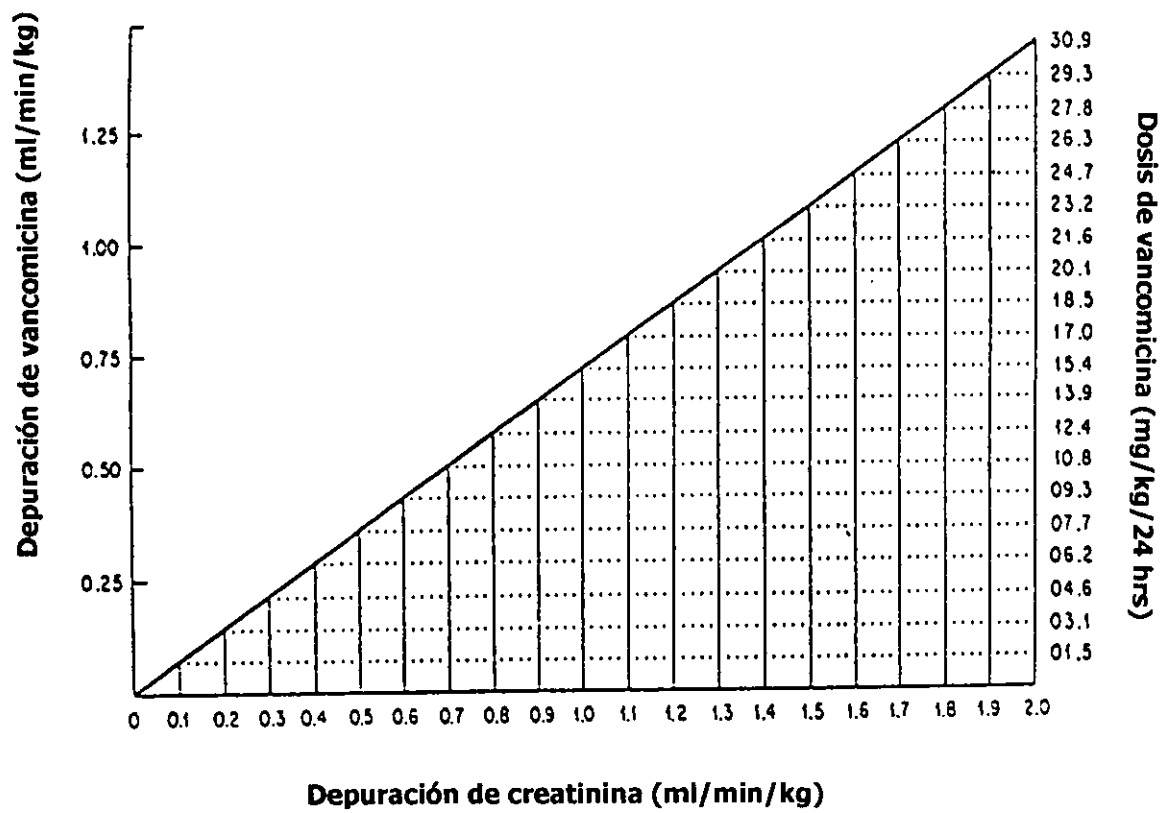
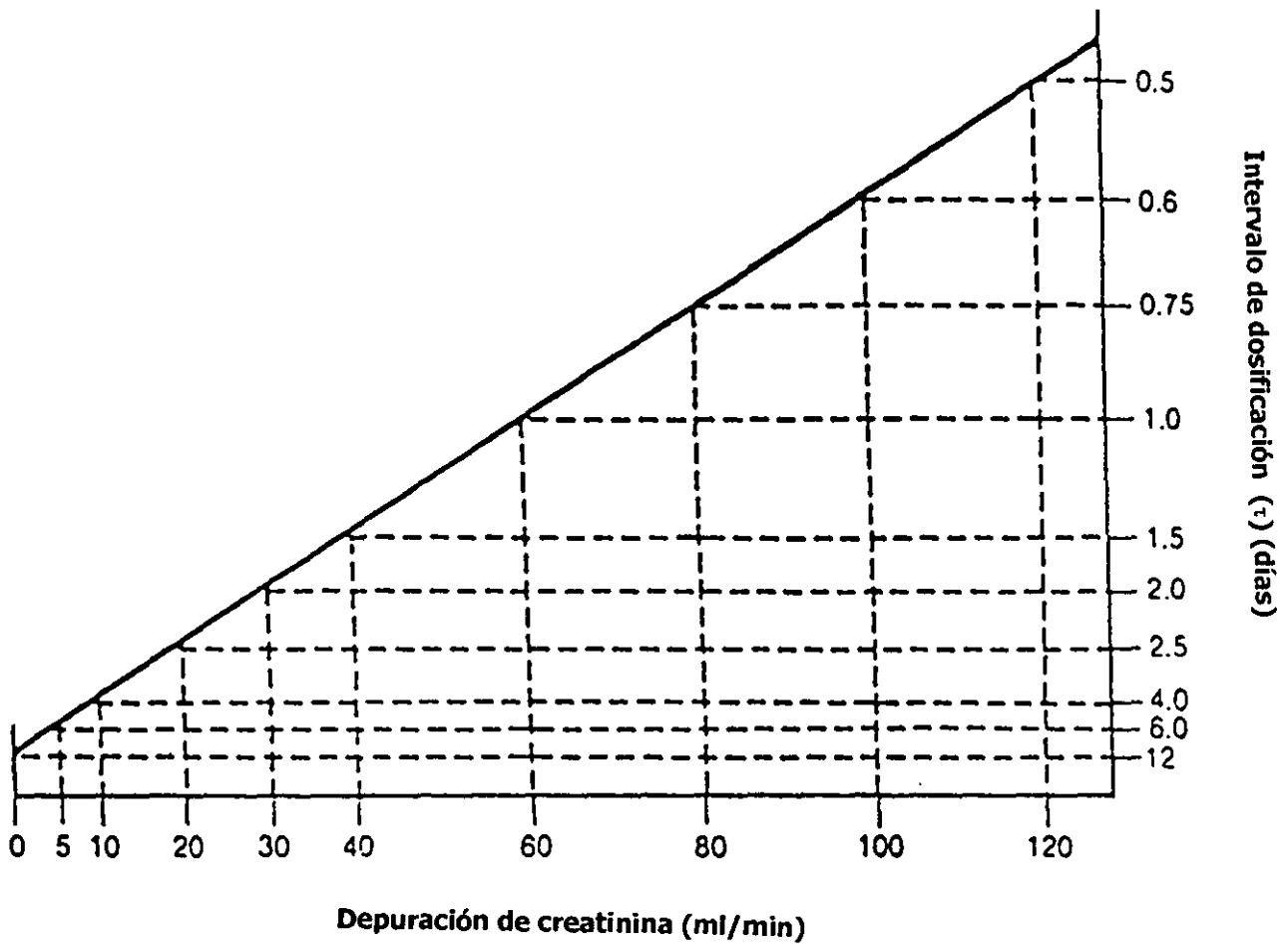


FIGURA 28. Nomograma de Moellering. ^[57]

TABLA 12.

Carta de dosificación de vancomicina adaptada del nomograma de **Moellering** [58].

<p>1. Dosis de carga: 15 mg/Kg</p> <p>2. Dosis de mantenimiento: seleccionar un intervalo de dosificación a partir de la siguiente carta, basándose en el cálculo de depuración de creatinina (ec.1).</p>			
Depuración de creatinina (ec. Cockcroft-Gault) (mL/min)	Peso corporal: 40-55 Kg	55-75 Kg	75-100 Kg
	Dosis: 500 mg	750 mg	1000 mg
81-100	q8h	q12h	q18h
54-80	q12h	q18h	q24h
40-53	q18h	q24h	q36h
27-39	q24h	q36h	q48h
21-26	q36h	q48h	q72h
16-20	q48h	q60h	q84h
13-15	q60h	q84h	q108h
10-12	q72h	q108h	q144h



Nota: a partir del nomograma, una dosis inicial de 25 mg/kg seguida por 19 mg/kg cada τ , mantendrá teóricamente concentraciones séricas de 30 mcg/ml para la máxima y 7.5 mcg/ml para la mínima.

FIGURA 29. Nomograma de Matzke. ^[30]

TABLA 13.Guía para la dosificación de vancomicina: **Método Lake** [61].

1. Calcular el valor de depuración de creatinina mediante la ecuación de Cockcroft-Gault (ec.1)

Nota: Se sugiere utilizar el valor de 1 cuando la creatinina sérica sea menor de 1mg/dL.

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 (h)
>90	6
70-89	8
46-69	12
30-45	18
15-29	24

3. Las concentraciones deseadas de vancomicina en suero son entre 20 y 30 $\mu\text{g/mL}$ para las máximas, 15 minutos después de finalizada la infusión y las concentraciones mínimas entre 5 y 10 $\mu\text{g/mL}$ antes de la siguiente dosis.

TABLA 14.

Guía para la dosificación de vancomicina: **Método Rodvold** [18].

1. Calcular el valor de depuración de creatinina mediante las siguientes ecuaciones:

$$C_{L \text{ Hombre}} \text{ (ml/min/70Kg)} = \frac{(140 - \text{Edad})}{72 C_{r \text{ sérica}}} \quad \text{Ecuación 7.}$$

$$C_{L \text{ Mujer}} = C_{L \text{ Hombre}} * 0.85 \quad \text{Ecuación 8.}$$

3. Determinar la dosis diaria de mantenimiento a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Dosis (mg/Kg* por 24 h)} = 0.227 * C_{L \text{ creat}} + 5.67 \quad \text{Ecuación 9.}$$

Depuración de creatinina (mL/min por 70 Kg)	Intervalo de dosificación (h)
>65	8
40-65	12
20-39	24
10-19	48

4. Las concentraciones deseadas de vancomicina en suero son entre 30 y 40 µg/mL para las máximas inmediatamente después de finalizada la infusión y las concentraciones mínimas entre 5 y 10 µg/mL antes de la siguiente dosis.

TABLA 15.

Método Sawchuck-Zaske para la determinación de la velocidad de infusión y dosis a administrar basándose en parámetros farmacocinéticos [62].

1. Determinar la vida media de eliminación $t_{1/2}$ para dos o más concentraciones séricas de vancomicina C a partir de una regresión lineal o siguiendo la ecuación:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{\ln(C_2/C_1) (t_2 - t_1)}$$

2. Determinar el volumen de distribución aparente ($V_{d,ee}$):

$$V_{d,ee} = (1.44 * Ro * t_{1/2} * \frac{1 - e^{-(0.693/t_{1/2}) * \tau}}{C_{\max} - C_{\min} * e^{-(0.693/t_{1/2}) * t'}}$$

3. Elegir las concentraciones máximas ($C_{\max,D}$) y mínimas ($C_{\min,D}$) deseadas y determinar el intervalo de dosificación (τ):

$$\tau = (1.44 * t_{1/2} * \log C_{\max,D} / C_{\min,D}) + t'$$

4. Determinar la velocidad de infusión (Ro) y dosis de vancomicina para obtener las concentraciones máximas y mínimas deseadas:

$$Ro = (0.693/t_{1/2}) * V_{d,ee} * C_{\max,D} * \frac{1 - e^{-(0.693/t_{1/2}) * \tau}}{1 - e^{-(0.693/t_{1/2}) * t'}}$$

5. Predecir la concentración máxima ($C_{\max,t}$) al tiempo t después de finalizar la infusión y la concentración mínima (C_{\min}) que resultaría a partir del nuevo regimen de dosificación:

$$C_{\max,t} = \frac{Ro * t_{1/2} * 1.44 * (1 - e^{-(0.693/t_{1/2}) * t'})}{V_{d,ee} * (C_{\max} - C_{\min} * [e^{-(0.693/t_{1/2}) * \tau}]})} * e^{-(0.693/t_{1/2}) * t}$$

$$C_{\min} = C_{\max,t} * e^{-(0.693/t_{1/2}) * [\tau - (t' + \theta)]}$$

Donde:	Significa:
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media (h).
C_1 ó C_2	Concentraciones séricas de vancomicina ($\mu\text{g/mL}$) obtenidas a tiempos específicos t_1 ó t_2 (h).
$V_{d,ss}$	Volumen de distribución aparente (Lt).
R_0	Velocidad de infusión (mg/h).
τ	Intervalo de dosificación (h).
$C_{m\acute{a}x}$	Concentración máxima observada ($\mu\text{g/mL}$).
$C_{m\acute{i}n}$	Concentración mínima observada ($\mu\text{g/mL}$).
t'	Duración del período de infusión (h).
$C_{m\acute{a}x,D}$	Concentración máxima deseada ($\mu\text{g/mL}$).
$C_{m\acute{i}n,D}$	Concentración mínima deseada ($\mu\text{g/mL}$).
$C_{m\acute{a}x,t}$	Concentración máxima ($\mu\text{g/mL}$) al tiempo "t".
t	Tiempo (h) después de finalizada la infusión.

5.5. Comparación de los métodos propuestos.

Aplicando cada uno de los métodos a los datos obtenidos en el sujeto número 110 de la tabla 9 (creatinina sérica = 0.8 mg/dL, C_{\min} = 15.72 $\mu\text{g/mL}$, C_{\max} = 57.43 $\mu\text{g/mL}$) se obtienen las dosis recomendadas en cada uno de ellos, los resultados se presentan en la tabla 16. La dosis administrada a este sujeto fue de 750 mg/12hrs.

TABLA 16. Dosis recomendada aplicando los métodos propuestos.

Método utilizado:	Dosis:
Nomograma de Moellering.	360 mg q8h
Carta de dosificación adaptada.	500 mg q8h
Nomograma de Matzke.	475 mg q8h
Método Lake.	400 mg q8h
Método Rodvold.	560 mg q8h

Se puede observar que la dosis recomendada individualizada para este paciente en particular, va desde los 360 mg hasta los 560 mg todos en un intervalo propuesto de 8 horas, y dado que la dosis administrada a ese sujeto fue de 750 mg, era de esperarse que los niveles séricos obtenidos tras la administración de la dosis prescrita por el médico, estuvieran por arriba de los recomendados. A pesar de que la dosis calculada por los diferentes métodos propuestos varía en un margen de 200 mg de un método con respecto a otro, resultaría de gran utilidad el aplicar alguno de los métodos junto con la medición de niveles, para poder obtener una individualización del tratamiento que permitirá una mejor atención al paciente.

De los métodos propuestos anteriormente, ninguno de ellos se puede aplicar a pacientes con daño renal; no obstante, son de gran utilidad para individualizar la terapia con vancomicina a partir del valor de creatinina sérica.

6. CONCLUSIONES.

- 6.1.** El método analítico utilizado para la cuantificación de vancomicina en suero fue preciso y exacto.
- 6.2.** Se encontró una gran variabilidad interindividual en los niveles séricos de vancomicina en el grupo de pacientes bajo estudio.
- 6.3.** Los niveles séricos de vancomicina son independientes de la edad, sexo, género o dosis administrada.
- 6.4.** La depuración de creatinina es un factor de predicción de la depuración de la vancomicina.
- 6.5.** Los pacientes con daño renal severo constituyen la población con mayor riesgo de presentar niveles séricos de vancomicina potencialmente tóxicos y vida media de eliminación muy prolongada.
- 6.6.** Se recomienda el diseño del régimen de dosificación con cualquiera de los métodos propuesto con el fin de individualizar la terapia, y el monitoreo de los niveles séricos de vancomicina para, en caso necesario, realizar el ajuste de dosis correspondiente.

7. BIBLIOGRAFIA.

1. Moellering R.C. Editorial: Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there? *Clin Infect Dis* 1994;18:544-546.
2. Nelson J.D., McCracken G.H. Monitoring vancomycin concentrations. *Newsletter Pediatr Infect Dis* 1994;20(7):13-14.
3. Schumacher G.E. *Therapeutic Drug Monitoring*. Appleton & Lange. 1995.
4. Diers Caviness M.H., Mackinchan J., Bottorf M. Taylor W. *Therapeutic Drug Monitoring: A guide to clinical application*. Abbott Laboratories 1987.
5. Leader W.G., Chandler M.H., Castiglia M. Pharmacokinetic optimization of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinet* 1995;28(4):327-342.
6. Hammett-Stabler C.A., Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. National Academy of Clinical Biochemistry. *Clin Chem* 1998;44(5):1129-1140.
7. Welty T.E., Copa A.K. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. *Ann Pharmacother* 1994;28(12):1335-1339.
8. Freeman C.D., Quintillani R., Nightingale C.H. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is it necessary? . *Ann Pharmacother* 1993;27(5):594-598.
9. Pryka R.D., Rodvold K.A., Erdman S.M. An update comparison of drug dosing methods. Part 4: vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1991;20(6):463-476.
10. Krivoy N., Peleg S., Postovsky S., Ben Arush M.W. Pharmacokinetic analysis of vancomycin in steady state in pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1998;15(4):333-338.
11. Gerad J.E. Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 1977;52:631-634.
12. Begg E.S., Barday M.L., Kirkpatrick C.J. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47(1):23-30.
13. Winter M.E. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. Applied Therapeutics Inc.U.S.A. 1992.
14. Pauly D.J., Musa D.M., Lestico M.R., Lindstrom M.J., Hetsko C.M. Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy. *Pharmacotherapy* 1990;10(6):378-382.
15. Ryback M.J., Albrecht L.M., Boike S.C., Chandrasekar P.H. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Agents Chemother* 1990;25(4): 679-687.
16. Wilhelm M.P. Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 1991;66(11):1165-1170.
17. Daschner F.D., Kropec A. Glycopeptides in the treatment of staphylococcal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14 Suppl 1:S12-17.

18. Rodvold K.A., Blum R.A., Fischer S.H., Zokufa H.Z., Rotschafer J.C., Crossley K.B. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicro Agents Chemother* 1988;32(6):848-852.
19. Eng R.H., Wynn L., Smith S.M., Tecson-Tumana F. Effect of intravenous vancomycin on renal function. *Chemotherapy* 1989;35(5):320-325.
20. Drugs. Facts and comparisons. 1993 47th edition. Walter Kluwer Co. U.S.A.
21. Wu G., Furlanut M. Prediction of serum vancomycin concentrations using one-, two- and three-compartment models with implemented population pharmacokinetic parameters and with the bayesian method. *J Pharm Pharmacol* 1998;50(8):851-856.
22. Fernandez de Gatta M.M., Fruns I., Calvo M.V., Lanao J.M., Dominguez-Gil A. Influence of pharmacokinetic model on vancomycin peak concentration targets. *Ther Drug Monit* 1996;18(2):145-148.
23. Tan C.C., Lee H.S., Ti T.V., Lee E.J. Pharmacokinetics of intravenous vancomycin in patients with end-stage renal failure. *Ther Drug Monit* 1990;12(1):29-34.
24. Healy D.P., Polk R.E., Garson M.L. Comparison of steady state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicro Agents Chemother* 1987;31:393-397.
25. Hurst A.K., Yoshinaga M.A., Miltani G.H., Foo K.A., Jelliffe R.W., Harrison E.C. Application of a bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. *Antimicro Agents Chemother* 1990;34(6):1165-1171.
26. Gonzalez-Martin G., Acuña V., Perez C., Labarca J., Guevara A., Tagle R. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with severely impaired renal function. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(2):71-75.
27. Cunha B.A., Quintiliani R., Deglin J.M., IZard M.W., Nightingale C.H. Pharmacokinetics of vancomycin in anuria. *Rev Infect Dis* 1981;3 Suppl:S269-272.
28. Birt J.K., Chandler M.H. Using clinical data to determine vancomycin dosing parameters. *Ther Drug Monit* 1990;12(2):206-209.
29. Guay D.R., Vance-Bryan K., Guilliland S., Rodvold K., Rotschafer J. Comparison of vancomycin pharmacokinetics in hospitalized elderly and young patients using a bayesian forecaster. *J Clin Pharmacol* 1993;33(10):918-922.
30. Rodvold K.A., Blum R.A., Fischer S.H., Zokufa H.Z., Rotschafer J.C., Crossley K.B. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicro Agents Chemother* 1988;32(6):848-852.
31. Morse G.D., Farolino D.F., Apicella M.A., Walshe J.J. Comparative study on intraperitoneal and intravenous vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(2):173-177.

32. Nielsen H.E., Sørensen I., Hansen H.E. Peritoneal transport of vancomycin during peritoneal dialysis. *Nephron* 1979;24:274-277.
33. Pancorbo S., Comty C. Peritoneal transport of vancomycin in 4 patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1982;31:37-39.
34. Rogge M.C., Johnson C.A., Zimmerman S.W., Welling P.G. Vancomycin disposition during continuous ambulatory peritoneal dialysis: a pharmacokinetic analysis of peritoneal drug transport. *J Antimicrob Agents Chemother* 1985;27(4):578-582.
35. Rubin J. Vancomycin absorption from peritoneal cavity during dialysis-related. *Perit Dial Int* 1990;10(4):283-285.
36. DeBock V., Verbeelen D., Maes V., Sennesael J. Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing haemodialysis and haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(7):635-639.
37. Janika L., Ksiazek A., Solski J., Janicki K. Influence of intraperitoneal vancomycin on peritoneal dialysis efficiency: A clinical study. *Int Urol Nephrol* 1997;29(3):385-389.
38. O'Brien M., Mason N.A. Systemic absorption of intraperitoneal antimicrobials in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharm* 1992;11(3):246-254.
39. Morse G.D., Naim D.K., Walshe J.T. Once weekly intraperitoneal therapy for gram-positive peritonitis. *Am J Kidney Dis* 1987;10:300-305.
40. Evans W.E., Oellerich M., Monitorización de fármacos: Guía clínica. Abbott Laboratories 1985.
41. Penzak S.R., Gubbins P.O., Rodvold K.A., Hickerson S.L. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a morbidly obese patient. *Ther Drug Monit* 1998;20(3):261-265.
42. Vance-Bryan K., Guay D.R., Gilliland S.S., Rodvold K.A., Rotschafer J.C. Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a bayesian forecasting technique. *Antimicro Agents Chemother* 1993;37(3):436-440.
43. Abernethy D.R., Greenblatt D.J. Drug disposition in obese humans: An update. *Clin Pharmacokinet* 1986;11(3):199-213.
44. Blouin R.A., Bauer L.A., Miller D., Record K.E., Griffen W.O. Jr. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicro Agents Chemother* 1982;21(4):575-580.
45. Rice T.L. Simplified dosing and monitoring of vancomycin for the burn care clinician. *Burns* 1992;18(5):355-361.
46. Garrelts J.C., Peterie J.D. Altered vancomycin dose vs serum concentration relationship in burn patients. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44(1):9-13.
47. Albertini A., Signorini C. The quality assurance system in clinical chemistry. *Ann 1st Super Sanita* 1995;31(1):3-8.
48. Levey S., Jennings E.R. The use of control charts in the clinical laboratories. *Am J Clin Pathol* 1950;1059-1066.

49. TDx System Assays. Abbott Laboratories. U.S.A.
50. Somerville A.L., Wright D.H., Rotschafer J.C. Implications of vancomycin degradation products on therapeutic drug monitoring in patients with end-stage renal disease. *Pharmacotherapy* 1999;19(6):70-77.
51. Ryback M.J., Bolke S.C. Monitoring vancomycin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20(10):757-761.
52. Pou L., Rosell M., Lopez R., Pascual C. Changes in vancomycin pharmacokinetics during treatment. *Ther Drug Monit* 1996;18(2):149-153.
53. James J.K., Palmer S.M., Levine D.P., Ryback M.J. Comparison of conventional dosing versus continuous infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. *Antimicro Agents Chemother* 1996;40(3):696-700.
54. Ducharme M.P., Slaughter R.L., Edwards D.J. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender and body weight. *Ther Drug Monit* 1994;16(5):513-518.
55. Cuttler N.R., Narang P.K., Lesko L.J., Ninos M., Power M. Vancomycin disposition: the importance of age. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36(6):803-810.
56. Pou L., Rosell M., Lopez R., Pascual C. Changes in vancomycin pharmacokinetics during treatment. *Ther Drug Monit* 1996;18(2):149-153.
57. Moellering R.C., Krogstad D.J., Greenblatt D.J. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: A nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981;94:343-346.
58. Brown D.L., Mauro L.S. Vancomycin dosing chart for use in patients with renal impairment. *Am J Kidney Dis* 1988;11:15-19.
59. Zokufa H.Z., Rodvold K.A., Blum R.A. Simulation of vancomycin peak and trough concentrations using five dosing methods in 37 patients. *Pharmacotherapy* 1989; 9:10-16.
60. Ryback M.J., Boike S.C. Individualized vancomycin dosage: Comparison with two dosage nomograms. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:64-68.
61. Lake K.D., Peterson C.D. A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy. *Pharmacotherapy* 1985; 5:340-344.
62. Sawchuck R.J., Zaske D.E. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: Gentamicin in burn patients. *J Pharmacokinet Biopharm* 1976;4:183-195.