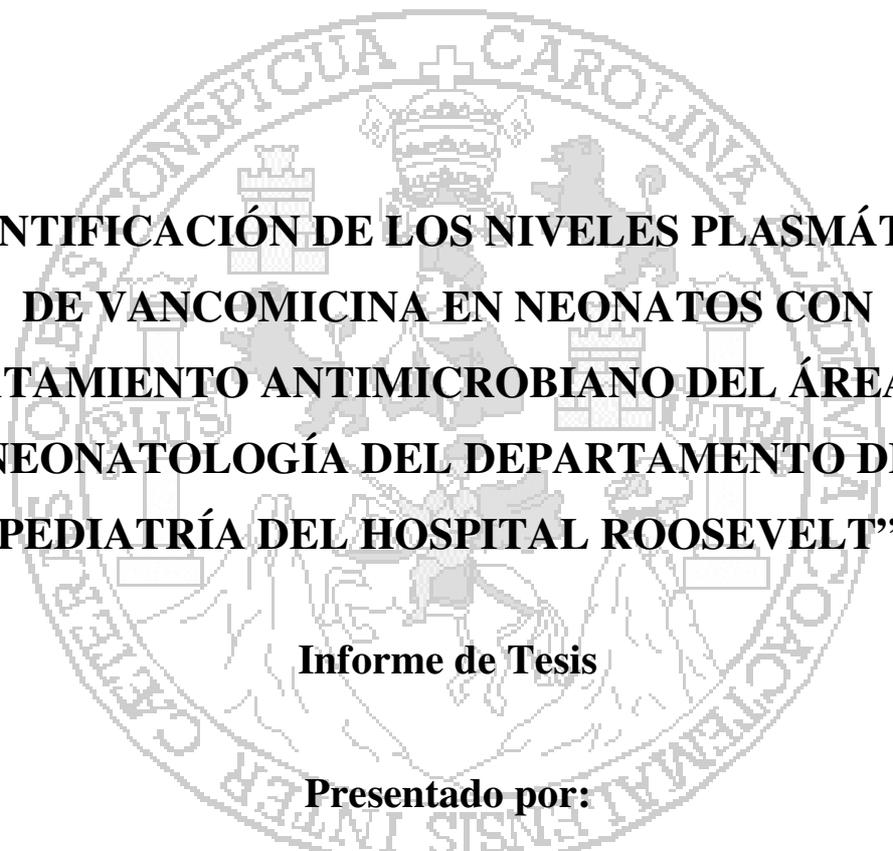


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**“CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS
DE VANCOMICINA EN NEONATOS CON
TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DEL ÁREA DE
NEONATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE
PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT”**

Informe de Tesis

Presentado por:

EDGAR JAVIER CEREZO MANSILLA

Para optar al título de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

GUATEMALA, OCTUBRE DEL 2005

1. RESUMEN

Se realizó una cuantificación de los niveles plasmáticos de Vancomicina en neonatos con tratamiento antimicrobiano de la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt; se tomó en cuenta a pacientes de Alto y Mínimo Riesgo. Se midieron las concentraciones plasmáticas en dos puntos específicos de la farmacocinética de la Vancomicina, el nivel valle, que se alcanza una hora antes de la administración de una nueva dosis del medicamento y el nivel pico, que se alcanza luego de la administración de la dosis; las muestras se recogieron entre las 20 y 30 horas luego de iniciado el tratamiento.

El objetivo que tuvo el trabajo fue: realizar estudios de farmacocinética clínica en pacientes de la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt. El objetivo específico del trabajo fue: determinar las concentraciones plasmáticas de la Vancomicina en pacientes de los Servicios de Alto y Mínimo Riesgo de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, midiendo las concentraciones plasmáticas en el pico y en el valle del medicamento. Fue un estudio prospectivo sobre los pacientes que ingresaron a la Unidad de Neonatología del Hospital Roosevelt, y que requirieron como parte de su tratamiento Vancomicina, la recopilación fue de 30 pacientes de los Servicios del Alto y Mínimo Riesgo, durante el tiempo de reclutamiento se revisaron las historias clínicas de los pacientes hospitalizados y las tarjetas kardex del personal de enfermería diariamente para detectar a los pacientes con tratamiento de vancomicina. Se tomó en cuenta el peso del paciente y no se discriminó el sexo. Se anotaron los siguientes datos del paciente: nombre, edad postconcepcional (EPC), peso en el día que se tomaron las muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas del pico y valle de la vancomicina y microorganismo causante de la infección si se tenía; y las Características del tratamiento con Vancomicina: dosis e intervalo, fecha y hora de inicio del tratamiento, fecha y hora de la última dosis antes de la primera monitorización, fecha y hora de las extracciones y concentraciones plasmáticas obtenidas tras la determinación de la Vancomicina en el laboratorio.

Las concentraciones plasmáticas de Vancomicina fueron determinadas en el plasma sanguíneo por inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDx ®), se hizo la curva de calibración en el aparato y se utilizaron estándares de Vancomicina para verificar los

datos, los cuales siempre estuvieron en los rangos aceptables: Control L (Concentración esperada 7 mcg/mL, rango 5.5-8.5 mcg/mL), Control M (Concentración esperada 35 mcg/mL, rango 30-40 mcg/mL), Control H (Concentración esperada 75 mcg/mL, rango 63-87 mcg/mL) por lo que las lecturas encontradas son confiables.

El 23% de los pacientes presentaron los niveles valle (Cmin) esperados en las horas 23 y 33 en que las muestras fueron tomadas, mientras que el 77% no estuvo dentro del rango esperado (27% bajo el rango y 50% sobre el rango esperado). En cuanto a niveles pico (Cmax) el 27% de los pacientes presentaron los niveles esperados en las horas 23 y 33 en que las muestras fueron tomadas, el 73% no estuvo dentro del rango esperado (60% bajo el rango y 13% sobre el rango esperado); un 10% de los pacientes presentó Cmax y Cmin dentro del rango esperado. El porcentaje de datos que no representa el comportamiento farmacocinético esperado se vio afectado por problemas en el horario y metodología de extracción de las muestras. Los dos puntos en que se tomaron las muestras correspondieron estadísticamente al nivel pico, uno corresponde al esperado y el otro se encuentra en un nivel mayor, el nivel valle no se alcanzó en el intervalo esperado. El análisis de varianza al comparar la Cmax teórica y los valores encontrados en el análisis muestran que no existe una diferencia significativa (valor $p = 0.5316$), lo que indica que los representan estadísticamente los mismos valores, la Cmin no se logró determinar.

Las conclusiones a las que se llegó fueron: En la farmacocinética de la Vancomicina no se logró determinar el nivel valle en los pacientes hospitalizados en los Servicios de Alto y Mínimo Riesgo de la Unidad de Neonatología, la primera muestra tomada correspondió al nivel pico, sin embargo se tendría que haber evidenciado el valle y la segunda muestra correspondió a un nivel más alto, habiendo sido el comportamiento esperado. (2) En el presente estudio no existe una diferencia significativa (valor $p = 0.5316$) entre la concentración teórica máxima y los valores en la segunda toma de muestra. (3) Debido a que los resultados no muestran significancia estadística no pueden utilizarse para toma de decisiones clínicas. Las recomendaciones para otros estudios son: 1. Realizar estudios de Farmacocinética de Vancomicina en pacientes teniendo en cuenta como mínimo tres puntos durante el tratamiento, si se hacen más estudios en neonatos, se deben de tomar puntos luego de las 30 horas de iniciado el tratamiento para visualizar la Cmin del medicamento y estar conscientes de la importancia del horario y la forma de recolectar las muestras.

2. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han tenido avances en las técnicas analíticas para todos los campos de la ciencia como la farmacología y la medicina, haciéndose necesarios los estudios de farmacocinética como rutina clínica, los estudios farmacocinéticos en Guatemala todavía son temas poco tratados en los hospitales, probablemente debidos a la falta de recursos financieros y humanos. La principal función de este tipo de estudios es la reducción de efectos adversos siempre en busca del tratamiento más adecuado.

Los antimicrobianos son de importancia a tratar en el tema de farmacocinética. A diferencia de otras categorías de medicamentos, si el antimicrobiano se administra en los pacientes, pero no está biodisponible en el sitio de acción (lugar de la infección), o no se encuentra en las concentraciones adecuadas para ejercer su efecto, las bacterias se hacen resistentes al antimicrobiano, teniendo que buscar otras alternativas, la mayoría de las veces mucho más elevadas en lo que a costos y nivel de acción se refieren, logrando así que cada vez se necesiten antimicrobianos más específicos y mucho más sensibles para el tratamiento de infecciones que normalmente se podrían tratar con fármacos menos costosos y específicos. El punto en el cual el medicamento se encuentra en su concentración mínima es justo antes de administrar una nueva dosis del mismo, y es a este punto al que se le conoce como C_{min} o valle del medicamento.

Analizando el otro extremo donde las concentraciones, sobrepasan el rango terapéutico, se presentarán reacciones adversas que en el caso de la vancomicina son “el síndrome de hombre rojo”, entre otros. A este nivel se le conoce como concentración máxima (C_{max} o nivel pico) y se alcanza luego de la administración de una nueva dosis de medicamento.

La vancomicina es un antimicrobiano inhibidor de la síntesis de la pared celular al unirse a las terminaciones D-Ala-D-Ala del pentapéptido peptidoglucano, se desarrolla una resistencia al reemplazar el segmento D-Ala por D-Lactato burlando completamente la acción del fármaco sobre el enlace específico de hidrógeno que facilita la unión de alta afinidad del fármaco a su blanco, perdiendo su actividad, por lo que al cuantificar el nivel de vancomicina en el suero de neonatos se inicia con una de las tareas que como químicos farmacéuticos se debe velar, que es el buscar el uso adecuado de los fármacos, en este caso los antimicrobianos para tratar infecciones en neonatos.

Se realizó un estudio prospectivo sobre los pacientes que ingresaron a la unidad de Neonatología del Hospital Roosevelt durante tres meses, tiempo en el que se recopilaron 30 muestras, se evaluaron clínicamente a los pacientes y se incluyeron a los que requirieran como parte de su tratamiento vancomicina y que estuvieran en posibilidad de completar las muestras de sangre, se determinaron los niveles plasmáticos en el segundo día de su tratamiento una hora antes de la nueva dosis y una hora luego de administrada la misma, pues allí es donde se alcanzan las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas del fármaco. Las concentraciones plasmáticas de Vancomicina se determinaron por inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDx®).

Con los resultados del estudio se determinó: (1) En la farmacocinética de la Vancomicina no se logró determinar el nivel valle en los pacientes hospitalizados en los Servicios de Alto y Mínimo Riesgo de la Unidad de Neonatología, la primera muestra tomada correspondió al nivel pico, sin embargo se tendría que haber evidenciado el valle y la segunda muestra correspondió a un nivel más alto, habiendo sido el comportamiento esperado. (2) En el presente estudio no existe una diferencia significativa (valor $p=0.5316$) entre la concentración teórica máxima y los valores en la segunda toma de muestra. (3) Debido a que los resultados no muestran significancia estadística no pueden utilizarse para toma de decisiones clínicas.

3. ANTECEDENTES

3.1. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La individualización del tratamiento en un paciente particular exige conocimientos básicos de farmacocinética y farmacodinámica. Son innumerables los factores que influyen en la reacción de un sujeto a un fármaco, por ejemplo, edad, la enfermedad de órganos por los que se elimina el medicamento, empleo concomitante de otros productos farmacéuticos, alimentos y sustancias químicas (interacciones medicamentosas); la administración previa del mismo fármaco u otros semejantes (tolerancia), y diversos factores genéticos que influyen en la cinética y toxicidad de los medicamentos (farmacogenética) (1).

En el empleo de la terapéutica, un fármaco debe ser capaz de alcanzar el sitio de acción deseado después de administrarse por una vía conveniente (2).

Al escoger un régimen farmacoterapéutico, el clínico debe tomar en consideración las variaciones entre uno y otro enfermo, y las de un mismo paciente, en cuanto a la biotransformación de cada medicamento (1).

El conocimiento de la relación entre las concentraciones y los efectos de un fármaco permite al clínico tomar en cuenta las diversas características patológicas y fisiológicas de un paciente en particular que lo diferencian del individuo promedio en cuanto a la respuesta al fármaco. Por tanto la importancia de la farmacocinética y la farmacodinamia en los cuidados del paciente se basa en mejorar los beneficios terapéuticos, y en la reducción de la toxicidad que pueden lograrse aplicando los principios de ambos (2).

Estudios en gemelos idénticos y no idénticos indican que el genotipo constituye un factor determinante de las diferencias en las tasas de metabolismo. En lo que toca a innumerables fármacos, entre los factores determinantes de su velocidad de eliminación están: las variaciones fisiológicas y patológicas en la función de diversos órganos (1).

3.1.1. Factores Farmacocinéticos que condicionan las pautas de tratamiento en la Infancia.

3.1.1.1. Absorción.

La absorción de vancomicina vía oral es mínima, sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal se han detectado concentraciones en plasma de vancomicina dentro del ámbito terapéutico tras la administración de vancomicina oral para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa (3).

3.1.1.2. Distribución.

El volumen de distribución (Vd) de muchos medicamentos se encuentra aumentado en los recién nacidos (RN), ya que se distribuyen principalmente en la porción acuosa del cuerpo, que en el caso de los RN a término es del 75% (en adultos es del 60%). Por otro lado, nos encontramos con una serie de factores que afectan a la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas en el neonato:

- Baja cantidad de proteínas, y con menor afinidad por los medicamentos:

Existirá una mayor fracción de fármaco libre, lo que implica un aumento del aclaramiento y una disminución de la vida media. Esta mayor fracción libre también puede significar toxicidad.

- Cambios rápidos en el pH sanguíneo.

- Presencia en la sangre de sustancias con capacidad de interferir: hormonas (esteroides de la madre y la placenta), bilirrubina no conjugada (que compite con fármacos de carácter ácido por la albúmina), ácidos grasos libres (factores nutricionales y hormonales), otros fármacos en sangre administrados a la madre o al neonato (3).

3.1.1.3 Metabolismo.

La mayoría de los sistemas enzimáticos están presentes desde el nacimiento, aunque su actividad está reducida y su maduración se realiza a tiempos diferentes.

Las reacciones metabólicas se pueden clasificar en:

- Reacciones de fase I o de funcionalización: reacciones de oxidación-reducción que están disminuidas en el feto y en el RN.
- Reacciones de fase II o de conjugación: la glucuronización está disminuida en el recién nacido (RN). Hasta las 1-2 semanas de vida el neonato no es capaz de glucuronizar sustancias exógenas, por ejemplo medicamentos como sulfasoxizol, aspirina, cafeína y cloranfenicol. La bilirrubina también se metaboliza por glucuronización y cuando alcanza concentraciones séricas de 12-20 mg/dl, atraviesa la barrera hematoencefálica produciendo kernícterus, que puede llevar a un daño irreversible del cerebro si se alcanzan concentraciones superiores a los 21 mg/dl. Si además se administran los medicamentos antes mencionados, pueden desplazar a la bilirrubina de la albúmina, con lo que pasa en mayor cantidad al cerebro. El tratamiento habitual es la fototerapia: se coloca al niño bajo luz fluorescente que metaboliza la bilirrubina a metabolitos inofensivos que son excretados por el riñón (3).

3.1.1.4. Excreción.

El riñón es la vía principal de eliminación de los fármacos. En el nacimiento está inmaduro, alcanzando los valores del adulto a los 3-6 meses, aunque se necesita un poco más para normalizar la secreción tubular. Todos estos factores explican el por qué la monitorización de fármacos está indicada en prematuros y neonatos, ya que sus circunstancias fisiológicas alteran las características farmacocinéticas de algunos fármacos, como es el caso de la digoxina, teofilina, aminoglucósidos y antiepilépticos, donde se observa toxicidad leve o grave antes de alcanzar la máxima eficacia (3).

3.2. AGENTES ANTIMICROBIANOS

La antimicrobioanoterapia está destinada al tratamiento de pacientes con los síntomas y signos clínicos de infección. Su uso adecuado requiere de la recolección de información sobre el paciente y su contexto, debe incluir, edad, sexo, coexistencia de la infección con otra enfermedad de base como hipersensibilidad a los antimicrobianos,

condiciones de la función hepática y renal, estado inmunológico, hospitalización previa y su duración, resultado de la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, y la prevalencia de los distintos agentes etiológicos en los diferentes tipos de infección (4).

Los antimicrobianos son los ejemplos más drásticos de los avances de la medicina moderna (2). Muchas enfermedades infecciosas consideradas incurables y letales, son ahora susceptibles de tratamiento con unas cuantas tabletas. La notable potencia y la actividad específica de los fármacos antimicrobianos se debe a su selectividad sobre blancos específicos, que son únicos en los microorganismos o más importantes en ellos que en los humanos. Los microorganismos pueden adaptarse a las presiones ambientales en una diversidad de maneras eficaces y su respuesta a los antimicrobianos no es la excepción. Una consecuencia inevitable del uso antimicrobiano es la selección de microorganismos resistentes. El abuso y el uso inapropiado de los antimicrobianos produjo un incremento de la prevalencia de patógenos multirresistentes, permitiendo alguna especulación de que estamos cerca del fin de la era antimicrobiana. Desafortunadamente, conforme la necesidad aumentó en años recientes, el desarrollo de nuevos fármacos se hizo más lento. Los blancos moleculares más vulnerables de los antimicrobianos se identificaron y en muchos casos fueron cristalizados y caracterizados. El desarrollo continuo de resistencia requiere de un esfuerzo considerable para mantener la eficacia de los mismos grupos de fármacos (2).

3.2.1. Factores que establecen la sensibilidad y resistencia de microorganismos a antimicrobianos.

El tratamiento antimicrobiano exitoso de una infección depende de varios factores. En los términos más simples, la concentración de antimicrobianos en el sitio de infección debe bastar para inhibir el crecimiento del microorganismo lesivo. Si las defensas del huésped están intactas y son activas, quizá sea suficiente un efecto inhibitor mínimo, como el que proporcionan los bacteriostáticos (esto es, fármacos que interfieren con el crecimiento del microorganismo o con la replicación de este último, pero que no lo matan). Por otro lado, si las defensas del huésped quedan alteradas, es posible que se requiere destrucción mediada por antimicrobianos (o sea,

un efecto bactericida) para erradicar la infección no sólo debe inhibir al microorganismo, sino también permanecer por debajo de la concentración tóxica para células de seres humanos. Si puede lograrse éste, el microorganismo se considera sensible al antimicrobiano. Cuando es imposible alcanzar sin riesgo una concentración inhibitoria o bactericida, el microorganismo se considera resistente a ese fármaco (1).

La concentración alcanzable para un antimicrobiano en el suero típicamente guía la selección de límite para designar a un microorganismo como sensible o resistente por medio de pruebas de sensibilidad in vitro. Sin embargo, la concentración en el sitio de infección puede ser mucho más baja que las cifras séricas alcanzables. Los factores locales (es decir pH bajo, concentración alta de proteínas) también logran alterar la actividad farmacológica. Por tal razón, el medicamento puede tener eficacia apenas satisfactoria o ser ineficaz en tales casos, a pesar de que en las pruebas estandarizadas in vitro muy probablemente se indique que el microorganismo es “sensible” (1).

3.2.2. Resistencia bacteriana a antimicrobianos.

Para que un antimicrobiano sea eficaz, debe llegar a su blanco, unirse al mismo, e interferir con su función. La resistencia bacteriana a un antimicrobiano cae dentro de tres categorías generales: 1) el fármaco no llega a su blanco; 2) el medicamento es inactivo; o 3) el blanco está alterado (5).

Si el blanco es intracelular y el medicamento requiere transporte activo a través de la membrana celular, una mutación o un estado ambiental que suprime este mecanismo de transporte puede conferir resistencia. La inactivación del fármaco es el segundo mecanismo general de resistencia a medicamentos. La alteración del blanco puede deberse a mutación del blanco natural, modificación del blanco, o sustitución con una alternativa resistencia para el blanco natural, susceptible (resistencia a meticilina en estafilococos). Este mecanismo de resistencia se debe a reducción de la unión del medicamento por el blanco crítico o sustitución de un nuevo blanco que no se une al fármaco, por el blanco natural. La resistencia puede adquirirse por mutación y selección, con paso vertical del rasgo

hacia las células hijas. Para que la mutación y la selección sean exitosas en la generación de resistencia, la mutación no puede ser letal, ni debe alterar de manera apreciable la virulencia. Asimismo, para que el rasgo se difunda, el mutante original o su descendencia tiene que transmitirse de manera directa; de otro modo, la mutación debe ser redescubierta por un mutante no relacionada dentro de una cepa sensible (1).

3.3. VANCOMICINA

La vancomicina fue aislada en 1954 a partir de *Amycolatopsis orientales*, y una vez comprobada su actividad antibacteriana frente a cepas de *estafilococos* resistentes a penicilina, se introdujo en terapéutica en 1956 y se comercializó en 1960 (6).

TABLA No. 3.3.1

Dosis pediátrica de vancomicina IV.

PESO	DOSIS
Peso corporal menor a 2000g	
0-7 días:	12.5 g c/12
8-28 días:	15.0 g c/12h
Peso corporal mayor a 2000g	
0-7 días:	18.0 g c/12h
8-28 días:	22.0 g c/12h
mayores de 28 días de edad	40-60 g div c/6h

Fuente: Gilbert David, MD, Guide to antimicrobial Therapy, Stangor Guide (7).

La vancomicina es un antimicrobiano glucopéptido y el fármaco de elección para el tratamiento (oral) de una infección intestinal, que puede aparecer como complicación de un tratamiento antibacteriano (enterocolitis pseudomembranosa, germen *Clostridium difficile*), no se absorbe por vía oral actuando únicamente de forma local (8).

La vancomicina en niños puede causar serios efectos adversos. Es importante discutir el beneficio del medicamento con respecto al riesgo que tiene (9).

Reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir en aproximadamente 5% de pacientes e incluye rashes, fiebre, estornudos, y menos frecuente reacciones anafilácticas, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Jonson, necrólisis tóxica epidermal, y vasculitis (10).

Tiene un Peso Molecular (PM) de 1500 daltons que ejerce su principal efecto bactericida mediante la inhibición de la biosíntesis de peptidoglicano (polímero estructural mayor de la pared celular bacteriana). En forma secundaria actúa alterando la permeabilidad de la membrana citoplásmica y la síntesis de RNA. Es un agente bactericida para la amplia mayoría de los microorganismos Gram + excepto *enterococo*. Siendo la vía de administración de elección la intravenosa. Un 30-55% de la misma se une a las proteínas plasmáticas. Su aclaramiento es predominantemente renal, siendo la vida media de eliminación, en pacientes con función renal normal de 6 horas aproximadamente. En presencia de anuria la vida media de eliminación se prolonga a 7.5 días. Luego de finalizada una administración intravenosa el 70-90% de la dosis es excretada en forma inalterada por filtración glomerular en un período de 24 h. El aclaramiento hepático es significativamente menor (11).

La ototoxicidad es uno de los eventos que se da al asociar amicoglucósidos con drogas tales como vancomicina, anfotericina B, compuestos iodados radiopacos, metoxiflurano, ciclosporina, ácido etacrínico, cefaloridina y posiblemente furosemida y cefalotina. Aunque no existe un acuerdo unánime, la mayoría de los autores refieren que el riesgo de nefrotoxicidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica no resultaría

mayor que el observado en aquellos con función normal, siempre que los niveles séricos persistan dentro del rango terapéutico (12).

3.3.1. Algunas incompatibilidades físicas y químicas de la vancomicina.

Aminofilina, Amobarbital sódico, Cloromicetina succinato, Clorotiacida sódica, Difenilhidantoína sódica, Heparina sódica, Hidrocortisona succinato, Meticilina sódica, Nitrofurantoína sódica, Novobiocina sódica, Penicilina G potásica o sódica, Fenobarbital sódico, Pentobarbital sódico, Bicarbonato de sodio, Sulfadiacina sódica, Sulfisoxazoldietanolamina, Vitamina B más Vitamina C (13).

3.3.2. Presentaciones de vancomicina.

Vancomicina HCl: en Ampolla de 10 mL =500mg y de 1 g.

Vancomicina CP: ampolla de 500 mg en 10 mL.

3.3.2.1 Vancomicina hidroclórica.

Comercialmente disponible está en cápsulas y polvo para solución oral deben ser almacenadas de 15-20° C, el comerciante establece que la estabilidad de la vancomicina en inyección en dextrosa puede variar. Estas inyecciones son estables por lo menos 90 días desde la fecha en que se almacena a una temperatura no mayor a -20° C. Cuando se reconstituye con agua estéril para inyección se ha reportado que es estable por dos semanas a temperatura ambiente, y los comerciantes establecen que las reconstituciones se deben almacenar por 96 horas de 2-8° C sin pérdida substancial de la potencia (13).

3.3.3. Dosis.

Cada dosis debe disolverse y pasarse en un tiempo mínimo de 2 horas (h).

Adultos: 1 g c/12 h. IV.

Niños menores de 1 mes: 15 mg/kg/IV c/8 horas.

Niños mayores de 1 mes: 40 mg/kg/día divididos c/6 horas (14).

3.3.4 Efectos adversos de la vancomicina.

Los efectos adversos de vancomicina deben diferenciarse en función de su relación o no con la perfusión intra venosa (IV). El más importante de los efectos adversos relacionados con la perfusión IV es el llamado “Síndrome de Hombre Rojo”; reacción idiosincrásica caracterizada por un descenso rápido en la presión arterial, acaloramiento y/o rash eritematoso en la cara, tronco superior, espalda y extremidades superiores que puede ocurrir en presencia o en ausencia de hipotensión. Este efecto presenta reacción cruzada con teicoplanina y se evita administrando a velocidad inferior a 10 mg/min. La aplicación clínica de la monitorización se recomienda en pacientes neonatos y pediátricos, entre otros; en caso de intoxicación se recomienda mantener la filtración glomerular en niveles óptimos. La hemofiltración y hemoperfusión con resina de polisulfona aumentan el aclaramiento de vancomicina (15).

3.3.5. Características farmacocinéticas de Vancomicina.

3.3.5.1. Absorción, distribución y eliminación.

3.3.5.1.1 Absorción: Vía oral de vancomicina es mínima, sin embargo, en paciente con insuficiencia renal se han detectado concentraciones en plasma de vancomicina dentro del ámbito terapéutico tras la administración de vancomicina oral para el tratamiento de colitis pseudomembranosa.

3.3.5.1.2 Disposición y metabolismo: el metabolismo es desconocido, la disposición de la vancomicina se ajusta a un proceso farmacocinético multicompartmental debido a la penetración del antimicrobiano en diferentes fluidos y tejidos corporales. Tras la administración intravenosa, en sujetos con función renal normal, se ha caracterizado como un proceso mono, bi o triexponencial. El

volumen de distribución del compartimiento central en adultos oscila entre 0.1-0.15 L/kg y representa el 10% del volumen de distribución. El volumen de distribución en estado estacionario se sitúa entre 0.39-0.9 L/kg, valores que se aproximan o exceden ligeramente el agua corporal total (15).

3.3.5.1.3 Distribución: La fase de distribución alfa es corta (8 minutos) seguida de una segunda fase de distribución de 0.5-1 h de duración. En adultos con enfermedad renal grave, no se aprecia la fase de distribución rápida, mientras que la segunda fase de distribución no parece modificarse y la tercera fase disminuye proporcionalmente a la reducción de aclaramiento de creatinina. Se han descrito porcentajes de unión de vancomicina a proteínas plasmática (UPP) que oscilan entre el 10% y el 80%. En general, se acepta que la fracción no unida a proteínas plasmáticas es del 55% (15).

3.3.5.1.4 Eliminación: La eliminación de vancomicina tiene lugar principalmente vía renal, mediante filtración glomerular. La relación entre el aclaramiento de vancomicina y el aclaramiento de creatinina determinado en animales oscila entre 0.69 (0.05) y 0.53 (0.11). El hecho de que el aclaramiento de vancomicina sea inferior al aclaramiento de creatinina, sugiere la presencia de procesos tales como reabsorción tubular o unión a proteínas plasmáticas. La semivida de eliminación en fase beta ($t_{1/2\beta}$) en pacientes con función renal normal es de 6 h, si bien existe una amplia variabilidad interpaciente. Así, se estima la semivida entre 2.9 y 9.1 h en adultos con función renal estable. Parece existir un aumento en la semivida biológica de vancomicina de 2.6 a 37 h en pacientes con insuficiencia hepática. En los pacientes con fallo renal alguno no oligúrico, se preserva la eliminación de vancomicina a través de la potenciación de la eliminación no renal.

Sin embargo, a medida que el fallo renal progresa, el valor del aclaramiento no renal (Cl_{nr}) disminuye hasta situarse en los de pacientes con insuficiencia renal crónica (15).

3.3.5.2 Vías de administración, posología y ámbito de concentraciones terapéuticas.

La vancomicina se administra por vía intra venosa y por vía oral para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa inducida por antimicrobianos. Otras vías de administración que se utilizan ocasionalmente son la vía intraperitoneal en el tratamiento de infecciones en pacientes sometidos a diálisis peritoneal crónica, la vía intracolónica en el tratamiento de colitis pseudomembranosa. La administración intramuscular de vancomicina provoca intenso dolor en el punto de inyección por lo que no se recomienda (15).

La dosis habitual de vancomicina en pacientes con función renal normal es de 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 12 horas. El intervalo terapéutico tradicional es de 30-40 mg/mL para la concentración plasmática mínima (C_{min}). Sin embargo, el valor de la concentración plasmática máxima (C_{max}) de vancomicina no se ha podido correlacionar con la aparición de toxicidad ótica debido, tanto a la falta de audiogramas basales, como al uso concomitante de fármacos ototóxicos. Con respecto a C_{min} , se cuestiona tanto el verdadero potencial nefrotóxico de la vancomicina como el valor límite responsable de nefrotoxicidad. Por ello, se considera que valores de concentración plasmática (C_p) entre 5-10mg/mL, aseguran la efectividad del tratamiento, ya que garantizan niveles 10-20 veces el valor de la concentración mínima eficaz (CMI) de la mayoría de los microorganismos susceptibles a vancomicina (0.2-2 mg/mL) y evitan la acumulación del fármaco y garantizan la ausencia de toxicidad renal. En infecciones graves o en monoterapia se puede alcanzar hasta 15 mg/mL (15).

3.3.5.3 Parámetros poblacionales y modelo farmacocinético.

El modelo farmacocinético utilizado para el cálculo y ajusta individual de dosis es el bicompartimental IV no obstante, se pueden realizar ajustes de dosis con el monocompartimental IV (15).

3.3.5.4 Vancomicina en la edad gestacional.

En general, en los prematuros de edad gestacional igual o inferior a 32 semanas, presentan menor aclaramiento de vancomicina, debido a la capacidad de filtración glomerular disminuida. Se acepta que a medida que aumenta la edad gestacional, el volumen de distribución y el aclaramiento aumentan proporcionalmente a la edad. En pacientes pediátricos, la semivida de eliminación en fase beta de vancomicina se relaciona proporcionalmente con la edad, debido posiblemente, a la maduración de los sistemas de eliminación con el aumento de la edad. Ya que la población pediátrica presenta un mayor porcentaje de agua que los adultos, el volumen de distribución es relativamente mayor que en adultos. La duración del tratamiento, parece contribuir a la reducción del aclaramiento de vancomicina en pacientes, transcurridos 10 días de tratamiento (15).

3.3.5.5 Caracterización de los parámetros farmacocinéticos de vancomicina en neonatos prematuros de bajo peso al nacer.

Se caracterizaron los parámetros farmacocinéticos de vancomicina en neonatos prematuros de bajo peso al nacimiento se determinó mediante análisis estadístico si existe relación entre dichos parámetros y las características antropométricas de los pacientes. Para ello, en un estudio retrospectivo de 31 pacientes ingresados en el Hospital Universitario La Fe de Valencia, cuya edad gestacional y peso al nacimiento se encontraban comprendidos entre veintiséis a treinticuatro semanas y 0,770-1,940 kilos, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos poblacionales se obtuvieron mediante el método estándar en dos etapas y la estimación de los

parámetros individuales se realizó por ajuste del modelo monocompartimental intravenoso a las concentraciones plasmáticas de los pacientes por regresión no lineal. Los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos fueron $V_d = 0,522$ l/kg (IC95% 0,476- 0,568 l/kg) y $Cl = 0,053$ l/kg/h (IC95% 0,046- 0,060 l/kg/h). El aclaramiento parece estar más relacionado con la edad postconcepcional ($r = 0,56$, $p = 0,001$) que con la edad gestacional ($r = 0,47$, $p = 0,007$), encontrándose correlación negativa entre el volumen de distribución y la edad postnatal ($r = -0,45$, $p = 0,01$).

Los parámetros obtenidos sirven como base para la dosificación inicial y posterior corrección de los regímenes de dosificación de vancomicina. (16).

Tabla No. 3.3.2: Datos Farmacocinéticos de la Vancomicina

Dosis IV mg/kg	C _{max} * (µg/mL)	VD* (l/kg)	FP (%)	Excreción (%NM)	Depuración (mL/min)	t _{1/2} (h)	t _{1/2} (h)
7.5(x4)	25	0.5- 1.25	50	Renal	80	6-8	44-440

FUENTE: Farmacología Fundamental, A. Velasco (6).

*C_{max}: Concentración máxima; VD: Volumen de distribución.

3.3.6 Esquemas de administración de vancomicina en infecciones por gérmenes grampositivos.

A causa del aumento en las cepas de microorganismos grampositivos resistentes a los antimicrobianos betalactámicos, los esquemas de manejo antimicrobiano han tenido que modificarse sustancialmente. La aparición de cepas resistentes a meticilina ha impuesto el uso cada vez más generalizado de vancomicina. Sin embargo, falta mucho por conocer acerca de los aspectos farmacocinéticos que gobiernan la actividad antimicrobiana de este medicamento. Los estudios disponibles sugieren que, al contrario de los aminoglucósidos, la capacidad bactericida del compuesto es independiente de su concentración plasmática y que la actividad máxima se logra al alcanzar concentraciones pico, que

superen ampliamente la concentración inhibidora mínima (CIM). Se ha sugerido que la administración de vancomicina en forma continua, con el fin de mantener concentraciones superiores a la CIM en forma estable, podría aumentar la eficacia del antimicrobiano.

En uno de los primeros estudios sobre el tema, un grupo de investigadores de la Universidad Estatal de Wayne, en Detroit, Michigan, Estados Unidos (17), llevó a cabo un trabajo prospectivo en el cual 10 pacientes tratados con vancomicina recibieron el antimicrobiano ya fuera en infusión continua o en dosis intermitentes. Luego de dos días, los esquemas fueron invertidos. Las determinaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas fueron realizadas utilizando dos cepas de *Staphylococcus aureus*, una de las cuales era resistente a meticilina. En todos los pacientes, ambos protocolos de manejo antimicrobiano superaron la CIM para el germen. Tanto la administración en forma continua como en el esquema convencional alcanzaron valores similares de concentración plasmática máxima y mínima de vancomicina, concentraciones en estado de equilibrio, y títulos bactericidas séricos. Así mismo, tampoco existieron diferencias con respecto al tiempo durante el que los niveles de vancomicina superaron la CIM. Los efectos que pueden lograrse con la administración continua e intermitente de vancomicina parecen ser los mismos. Sin embargo, debido al escaso número de pacientes incluidos en el presente estudio, aún hacen falta nuevos ensayos antes de llegar a conclusiones útiles para el clínico (17).

3.3.7. Mecanismo de resistencia bacteriana de la vancomicina.

Para el caso de la vancomicina que es un antimicrobiano inhibidor de la síntesis de la pared celular al unirse a las terminaciones D-Ala-D-Ala del pentapéptido peptidoglucano, se desarrolla resistencia al reemplazar el segmento D-Ala por D-Lactato esquivando la acción del fármaco sobre el enlace específico de hidrógeno que facilita la unión de alta afinidad del mismo a su blanco, perdiendo su actividad. (2)

3.4. NORMAS GENERALES DE DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA

Los pediatras tienen problemas para ajustar la dosis a la realidad cambiante de un niño (sobre todo si crece muy rápido), factor al que se une la dificultad técnica de administrar pequeñas cantidades de fármaco. Los cálculos de dosis pediátricas se pueden basar en la superficie corporal o con el peso y relacionados con la edad, los especialistas suelen defender el cálculo de las dosis pediátricas basado en la superficie corporal, ya que se ajusta más a la actividad metabólica del organismo, por lo que es útil durante toda la edad pediátrica y está más relacionada con muchos procesos fisiológicos que el peso corporal. La superficie corporal tiene en consideración el peso y la altura del niño, y es útil especialmente en los que no tienen un peso o altura normal para su edad. Una de las fórmulas utilizadas es la de Clarke [Dosis (mg/m²) = (superficie corporal del niño (m²)/1,75) ×(dosis adulto (mg))] (4).

3.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA MONITORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS.

Frecuentemente, a pesar de que el efecto farmacológico de un medicamento parece ser adecuado, está indicado el determinar la concentración plasmática. Esto es particularmente cierto para los pacientes ancianos, quienes reciben medicamentos durante períodos prolongados y en los que la función hepática y renal puede modificarse. La posología de un medicamento deberá reajustarse por cambios en el peso del paciente, la edad o de los hábitos diarios (ejercicio, consumo de tabaco, dieta, ocupación, etc.). Además, la respuesta del paciente a ciertos medicamentos puede cambiar sin ninguna modificación aparente en la cinética de los medicamentos, lo que también exigirá un reajuste de la dosis. El control del valor de las concentraciones plasmáticas ayudarán a decidir si debe o no modificar la dosis. Cuando la respuesta farmacológica es inadecuada debido a toxicidad o a un efecto subterapéutico, es útil conocer las concentraciones plasmáticas, no sólo para ajustar las dosis, sino también para comprender las causas de la respuesta inesperada. Sin una evaluación escrupulosa de la evolución clínica del paciente no se pueden alcanzar conclusiones correctas. La respuesta inesperada puede darse a la evolución clínica del paciente o a una interacción entre medicamentos. La respuesta también puede cambiar sin alteraciones notables en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos a causa de una modificación de

las características de los receptores. Concentraciones plasmáticas demasiado elevadas de un medicamento se deben a que la velocidad de administración es demasiado grande en relación a la eliminación y distribución del medicamento; esta situación requerirá la disminución de la dosis, o aún, la suspensión temporal del medicamento. Generalmente, las concentraciones plasmáticas bajas se deben a cambios en la eliminación del medicamento, por inducción enzimática, por un aumento en la fracción plasmática libre, por una absorción reducida debida a interacción con alimentos u otros medicamentos. En este caso hay que aumentar la dosis. Es decir, la monitorización de las concentraciones plasmáticas tendrá por objeto determinar por un lado, si la dosis administrada es la responsable de la toxicidad o de una respuesta subóptima, o por el otro lado, si el ajustamiento de la dosis es adecuado. El objetivo de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de medicamentos es facilitar al médico tratante información que le permitirá seleccionar el régimen terapéutico óptimo para sus pacientes (18).

3.5.1. Monitorización del efecto farmacológico a partir de concentraciones séricas

Existe una dificultad para medir el efecto farmacológico (beneficioso o tóxico). Este es un problema que presentan todos los antimicrobianos, y que no resulta esencial para justificar por sí mismo el empleo de técnicas caras y que pueden incrementar la morbilidad entre los pacientes al implicar un mayor número de procedimientos invasivos. Hay que tener en cuenta que la monitorización establecida como correcta de la vancomicina implica dos punciones venosas (niveles pico y valle), a las 24-48 horas del inicio del tratamiento, con realización de nuevas determinaciones periódicas. Si se recomienda un cambio de dosis, se debería monitorizar tras alcanzarse de nuevo el estado de equilibrio (en torno a 48 horas), y también si se producen alteraciones en la función renal o la administración concomitante de nuevos fármacos potencialmente nefrotóxicos. Dado que, esencialmente, la evolución clínica y los informes microbiológicos son los que indican la bondad de un tratamiento antimicrobiano, se debería evaluar la relación riesgo-beneficio añadido que podría representar la monitorización sistemática de los tratamientos con vancomicina (19).

Propiedades farmacodinámicas: la vancomicina presenta un perfil farmacodinámico concentración independiente y tiempo dependiente ya que una vez que la concentración sérica de la misma excede 4-5 veces la CIM para un microorganismo determinado no existe evidencia de aumento significativo de la actividad bactericida. De ésta manera el tiempo (T) durante el cual la concentración plasmática de vancomicina excede la CIM ($T > CIM$) sería el principal factor predictor de eficacia terapéutica para éste antimicrobiano (1). Para que un antimicrobiano tiempo dependiente sea efectivo su concentración debe exceder la CIM por lo menos un 40-60 % del tiempo del intervalo entre dosis (19).

El efecto post antimicrobiano (EPA) estimado in vitro para vancomicina con respecto a *Estafilococo aureus* es de 1.5-3 h. Basados en principios farmacocinéticos referidos el nivel pico presentaría muy escasa asociación con la eficacia de la vancomicina mientras que el mantener un nivel valle apropiado se correlacionaría con un mejor pronóstico (19).

Por otra parte los niveles valle se correlacionan con el riesgo de nefrotoxicidad. Por lo tanto de acuerdo a lo dicho muchas instituciones han optado por realizar solamente determinaciones en el nivel valle dado la falta de evidencia de relación de niveles pico con toxicidad, la dificultad de interpretar los niveles picos debido a la farmacocinética multicompartmental de la vancomicina y a mejor correlación del nivel valle con eficacia y toxicidad. Por otra parte cuando el nivel valle se encuentra en rango terapéutico, el nivel pico difícilmente exceda el nivel sérico de 40 microgramos/mL (19).

El volumen de distribución de un fármaco se define como el volumen teórico de los fluidos o tejidos corporales en los que el fármaco se disuelve o fija, respectivamente. Una vez el fármaco se absorbe y llega a la circulación, es transportado por todo el organismo. Los fármacos, en su gran mayoría, cruzan el endotelio vascular y entonces, teóricamente, pueden distribuirse en los espacios intersticial o intracelular. Por esta razón, para una dosis dada, la cantidad de fármaco remanente en la sangre variará de acuerdo a la magnitud de la

distribución del fármaco en el espacio extravascular, las concentraciones plasmáticas de un fármaco serán bajas cuando éste se acumule en los tejidos o espacios fuera del intravascular (18).

La distribución de los medicamentos puede estar alterada en los neonatos y en los pacientes geriátricos debido a alteraciones en la cantidad de fluidos en el organismo, o por causa de diferencias en las masas de tejidos adiposo y no adiposo. La edad también puede afectar la eliminación de medicamentos; así en el neonato algunas vías metabólicas están poco desarrolladas, y en el anciano la velocidad de determinadas reacciones de hidroxilación están disminuidas. La función renal está reducida tanto en neonatos como en ancianos (18).

3.5.2. Monitorizar vancomicina ¿es necesario?

La utilización de vancomicina ha experimentado un auge importante en los últimos años debido a que representa el último escalón terapéutico para el tratamiento de infecciones por microorganismos grampositivos (20).

El enfoque clásico para la monitorización del tratamiento con vancomicina recomienda la determinación de niveles pico (tras finalizar la infusión) y valle (anterior a la siguiente dosis), al comienzo del tratamiento, una vez que se alcanza el estado de equilibrio, tras la tercera o cuarta dosis del fármaco, y continuar la monitorización con determinados intervalos mientras dure el tratamiento (19).

Tabla 3.5.1. Condiciones idóneas mínimas para la determinación de concentraciones plasmáticas de vancomicina

Parámetro	Indicación
a. Número recomendado de muestras de sangre	Una, preferentemente en situación de estado estacionario
b. Momento de la extracción de la muestra	Previo a la administración de la siguiente dosis
c. Tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario	20-30 h tras inicio de tratamiento ininterrumpido (dosis múltiple)

Fuente: Jiménez Torres, Victor. Manual de procedimientos para Farmacocinética Clínica primera edición, AFAHPE, Valencia, España 1997 (15).

3.5.3 Resultados del tratamiento en pacientes con sepsis por enterococo resistente a la Vancomicina

En el pasado, las infecciones por enterococo resistente a la vancomicina (ERV) han ido adquiriendo cada vez más importancia. En 1998, la tasa de resistencias a la vancomicina se situaba, en total, en aproximadamente un 14%, aunque en aquel momento en EE.UU.

La tasa de resistencias a la vancomicina de *Enterococcus faecalis* ya fuera del 63%. En un estudio de control casuístico, se quiso investigar la influencia de la resistencia a la vancomicina en los resultados clínicos y microbiológicos de un tratamiento en pacientes con infecciones por ERV. En ambos grupos, se consideraron por igual la gravedad de la enfermedad y otros factores asociados a una elevada tasa de mortalidad. Durante el periodo de estudio de cuatro años, se documentaron 74 episodios de bacteriemia por ERV. En 65 pacientes, fueron clínicamente significativos. Cincuenta y tres de estos pacientes pudieron ser comparados con 53 pacientes con una bacteriemia por enterococo sensible a la vancomicina (ESV). En promedio,

la edad de los pacientes era de $58,7 \pm 16,3$ años (ERV) y de $59,3 \pm 16,1$ años (ESV), respectivamente. El periodo desde el ingreso hospitalario hasta el diagnóstico de la bacteriemia por enterococo fue de 12 días (ERV) frente a 10 días (ESV). En el momento del diagnóstico, la mitad de los pacientes estaba ingresada en la UCI. En cuanto a los datos Demográficos, en los pacientes con bacteriemia por ERV se observó con más frecuencia disfunción renal ($p = 0,01$), úlceras de decúbito ($p = 0,02$), así como un tratamiento antimicrobiano previo ($p = 0,03$). El germen dominante fue *E. faecium* (69,8%) en el grupo de pacientes con bacteriemia por ERV, mientras que en el grupo con ESV fue *E. faecalis* (83%). La duración de la estancia hospitalaria fue significativamente más prolongada en el grupo con bacteriemia por ERV que en el grupo de control ($22,7 \pm 1,9$ días frente a $15,9 \pm 1,7$ días, $p = 0,006$). En el grupo con ERV murieron veintiocho pacientes (52,8%) en comparación con 14 pacientes (26,4%) del grupo con ESV ($p = 0,005$). La bacteriemia por ERV constituyó un factor predictivo de mortalidad total independiente (relación de diferencia: 4,0, $p = 0,02$), de la tasa de mortalidad debida a la infección (relación de diferencia: 5,2, $p = 0,02$), así como de la tasa de fracaso clínico en el día siete después de establecerse el diagnóstico (relación de diferencia: 4,6). Las conclusiones de los autores fueron que la bacteriemia por enterococo resistente a la vancomicina tiene una influencia negativa en la mortalidad, en la tasa de respuesta clínica y en la duración de la estancia hospitalaria, en comparación con la bacteriemia por enterococo sensible a la vancomicina.

3.5.4. Síndrome de hombre rojo por vancomicina en el lactante, descripción de un caso

En 1996 se encontró un caso de síndrome de hombre rojo en el servicio de pediatría del Hospital Severo Ochoa de Madrid, a este paciente se le administró vancomicina 14 mg/kg de peso cada doce horas intra venoso a una velocidad de 3mg/min., se controlaron los niveles plasmáticos del medicamento, pero en el decimosexto día de tratamiento se le administró rápidamente vancomicina, el paciente recibió una dosis total acumulada de

2.000 mg de vancomicina, teniendo función renal normal, creatinina plasmática de 0.6 mg/dL, se trató como una urgencia anafiláctica con adrenalina subcutánea y metilprednisolona intra venosa, luego se tienen dos opciones, se debe de suspender la vancomicina lentamente o cambiarla por teicoplanina, en este caso se prefirió cambiar el tratamiento con teicoplanina durante catorce días hasta su egreso. El síndrome de hombre rojo disminuye conforme la interrupción de la vancomicina, para evitar este tipo de toxicidad de los medicamentos, se debe siempre llevar un control riguroso mediante mediciones plasmáticas del mismo (21).

3.6. TÉCNICA ANALÍTICA DE INMUNOPOLARIZACIÓN DE FLUORESCENCIA INDIRECTA.

El sistema TDx (Abbott USA) emplea una metodología de inmunoensayo competitivo, basado en la competencia, entre el antígeno marcado con fluoresceína (fármaco trazador) y el antígeno del paciente (fármaco a determinar), para ocupar los sitios de unión de las moléculas del anticuerpo. Es decir, los participantes en esta reacción de enlace competitivo son el anticuerpo, el antígeno del paciente y el antígeno marcado con fluoresceína (trazador). Al producirse el enlace competitivo, la proporción antígeno del paciente/trazador condiciona la cantidad de complejo anticuerpo trazador que se forma y que es el responsable de la polarización resultante (15). A medida que la muestra del paciente contenga mayor cantidad de antígeno (fármaco), éste desplazará al trazador de su unión con el anticuerpo y conducirá a una menor concentración del complejo anticuerpo-trazador, lo que hará que la polarización resultante sea cada vez más baja. Si, por el contrario existe una baja concentración del antígeno en la muestra, habrá una elevada concentración del complejo anticuerpo-trazador y la polarización será alta. Partiendo de los valores de polarización final, resultante para la muestra del ensayo, es posible calcular la concentración del fármaco con ayuda de la curva de calibración almacenada en la memoria. Esta técnica se caracteriza por la rapidez y sencillez en su manejo y por no requerir tratamiento previo de la muestra biológica, o ser muy sencillo. Como inconvenientes, más destacables, se reconocen su limitada disponibilidad de reactivos específicos para fármacos (menos de 30); el no determinar metabolitos y el elevado costo (15).

3.6.1. PROCESADO DE LAS MUESTRAS DE SANGRE PARA SER ANALIZADAS EN TDx ®.

Tras la recepción de la muestra de sangre y, una vez validada y registrada, el procedimiento a seguir es:

- 1.- Centrifugar la muestra de sangre en el mismo tubo que se recibe, durante 10 minutos a 3.000 rpm, con excepción de las muestras para ciclosporina.
- 2.- Recoger el plasma sobrenadante con una pipeta Pasteur y depositarlo en un tubo de vidrio o de plástico (“eppendorff”), previamente identificado con el número de registro asignado por el programa informático. Si no se va a proceder a su determinación, en las próximas 4-6 h, se conserva a -20° C (15).

3.6.2. Sistema TDx-FLx.

Los reactivos y controles se mantienen en el frigorífico a +5-7° C hasta el momento de su utilización. Una vez extraídos se dejan a temperatura también 10-15 min. Y antes de utilizarlos es conveniente agitarlos, volteando los recipientes unas 5 veces, para homogeneizar la solución. La solución patrón a utilizar, cada vez que se realiza un ensayo se establece tras comprobar en el registro de controles internos, la última utilizada. De este modo se garantiza la alternancia simétrica de los tres controles existentes. Hay dos modalidades de trabajo: monocanal (“batch”) y multicanal (“random”). Con el monocanal en todas las muestras de carrusel, se determina un único fármaco (un reactivo), mientras que el multicanal permite analizar varios fármacos a la vez (15).

3.6.2.1. Innofluor® Vancomicina, equipo de Calibración

(Núm. de referencia: 41022)

3.6.2.1.1 Uso Previsto

El equipo de calibración INNOFLUOR® VANCOMICINA se utiliza en la calibración del sistema de ensayo INNOFLUOR® VANCOMICINA.

El sistema de ensayo está diseñado para utilizarlo con el analizador TDx® o TDxFLx® (TDx®/TDxFLx®) (22).

3.6.2.1.2 Principios del Procedimiento

El sistema de ensayo INNOFLUOR® VANCOMICINA está diseñado para determinar la cantidad total de vancomicina total presente en suero para monitorizar fármacos mediante inmunoensayo de polarización fluorescente (22).

El equipo de calibración INNOFLUOR® VANCOMICINA consta de suero humano y una concentración < 0,1% de azida sódica como conservante, con las Concentraciones de vancomicina siguientes:

Vial Concentración (µg/ml)

A 0,0

B 5,0

C 10,0

D 25,0

E 50,0

F 100,0

Cada vial del calibrador contiene 1 ml, cantidad suficiente para cuatro curvas de calibración duplicadas (22).

3.6.2.1.3 Advertencias y precauciones:

Para uso en el diagnóstico in vitro Los calibradores INNOFLUOR® contienen componentes sanguíneos humanos. Todos los hemoderivados humanos deben considerarse potencialmente infecciosos. Se recomienda manipular estos reactivos y muestras humanas según las buenas prácticas de laboratorio establecidas, dado que ningún método de prueba puede garantizar que los hemoderivados humanos no transmitan infecciones. El conservante azida sódica en los reactivos diagnósticos puede reaccionar con

el plomo y el cobre de las cañerías y formar componentes muy explosivos. Aclare con cantidades abundantes de agua al eliminarlo. Los calibradores de este equipo se han diseñado para ser utilizados como una sola unidad. No sustituya ni mezcle calibradores con los de otros equipos (22).

R22 Peligroso por ingestión

R32 En contacto con ácidos libera un gas muy tóxico

S35 Este material y su envase se han de eliminar de modo seguro.

S36 Lleve puesta ropa protectora adecuada.

S46 En caso de ingestión, consulte inmediatamente a un médico y muéstrelle este envase o la etiqueta (22).

3.6.2.1.4 Preparación:

Los calibradores están congelados. Descongele completamente y mezcle bien pero con cuidado para obtener una mezcla homogénea. Antes de cada uso, mezcle bien pero con cuidado para evitar la formación de burbujas (22).

3.6.2.1.5 Conservación de los calibradores:

Los controles deben almacenarse congelados (-10 °C) hasta que se utilicen por primera vez. Una vez abiertos, almacene los calibradores herméticamente cerrados a una temperatura de entre 2 y 8 °C (no vuelva a congelarlos). Los calibradores son estables a una temperatura de entre 2 y 8 °C durante seis semanas. No deje los calibradores a temperatura ambiente más tiempo del necesario para realizar el ensayo (22).

No utilice los calibradores después de la fecha de caducidad impresa en el embalaje y las etiquetas del vial (22).

3.6.2.1.6 Indicaciones de estabilidad:

La aceptabilidad de la curva de calibración de INNOFLUOR® VANCOMICINA se determina monitorizando los controles séricos a varios

niveles y verificando que RMSE y PERR estén dentro de los límites especificados en el apartado (22).

3.6.2.1.7 Procedimiento de ensayo

Los reactivos y calibradores INNOFLUOR® VANCOMICINA están diseñados para ser utilizados como un sistema de ensayo. Después de introducir los códigos de activación y editar los parámetros de ensayo, deben utilizarse los reactivos y calibradores INNOFLUOR® VANCOMICINA para generar la curva de calibración en el analizador TDx®/TDxFLx® antes de procesar los controles y las muestras del paciente. Los calibradores deben procesarse por duplicado. Vierta con cuidado al menos 2 gotas de calibrador en el pocillo para muestras del carrusel de calibración, evitando la formación de burbujas. Siga el procedimiento recomendado en el manual de uso del sistema TDx®/TDxFLx® para generar una curva de calibración (22).

Si desea obtener instrucciones específicas relativas al uso del equipo de calibración INNOFLUOR® VANCOMICINA, consulte el apartado Resumen del procedimiento – Calibración de la documentación del sistema de ensayo INNOFLUOR® VANCOMICINA (22).

3.6.2.1.8 Detalles de calibración

El material de referencia utilizado para verificar la exactitud de los calibradores es el estándar de referencia USP para vancomicina, núm. de referencia 70900. Las muestras de referencia se prepararon mediante dilución gravimétrica de vancomicina USP en suero humano sin vancomicina en concentraciones que abarcan todo el intervalo de calibración del ensayo (22).

El equipo de calibración INNOFLUOR® VANCOMICINA se prepara mediante disolución gravimétrica de vancomicina de alta pureza en suero humano sin vancomicina en concentraciones de 0, 5,0, 10,0, 25,0, 50,0 y 100,0 µg/ml (22).

3.6.3. Monitorización de vancomicina vía intraperitoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

La peritonitis es la mayor causa de morbilidad en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Esta peritonitis es causada por cocos G(+) en el 70% de los casos, siendo *S. epidermidis* y *S. aureus* el 54% de los microorganismos aislados, el resto es por G(-) y por hongos, (20% y 5% respectivamente).

Los episodios repetitivos de peritonitis provocan alteraciones en la función de la membrana peritoneal que disminuyen la eficacia de la DPCA, fracaso del catéter y enfermedad prolongada que puede comprometer la vida del paciente.

El 70-80% de los pacientes con peritonitis asociada a DPCA pueden ser tratados con éxito en régimen ambulatorio mediante la administración ip de antimicrobianos. Otros requieren hospitalización, para la administración iv de antibióticos en infecciones por *Ps. aeruginosa*, por deterioro del estado del paciente que impide la DPCA o por fracaso terapéutico después de 24-48 horas de tratamiento ambulatorio.

El servicio de nefrología del Hospital Clínico Universitario (Valencia), pauta una dosis de 30 mg/kg con un mínimo de 1g, en 2 l de líquido dializante isotónico, que permanece en peritoneo durante 6 horas, repitiendo la dosis a los 7 días. Con este régimen, Morse y colaboradores informaron concentraciones de vancomicina en suero y dializado que excedían las CMI de los patógenos susceptibles durante la semana siguiente a la administración.

3.6.3.1 Objetivo del estudio

El en Hospital Clínico Universitario (Valencia) se hizo un estudio para evaluar la eficacia farmacoterapéutica del régimen de dosificación descrito, en un paciente sometido a DPCA perteneciente al servicio de nefrología del hospital.

3.6.3.2 Metodología Utilizada

- a) Definición del régimen de dosificación de vancomicina (dosis e intervalo posológico). Se administra una dosis de vancomicina a razón de 30 mg/kg con un mínimo de 1 g, diluido en 2 l de líquido dializante isotónico que se mantiene en peritoneo durante 6 horas. Esta pauta de dosificación se repite cada 7 días, hasta un total de tres dosis o hasta la remisión de la infección.
- b) Establecer tiempos de muestreo adecuados para la correcta monitorización de niveles plasmáticos de vancomicina, y así asegurar la eficacia del tratamiento antibiótico.
- Una muestra del líquido peritoneal extraído tras las 6 horas de diálisis con el primer recambio (al que se le había adicionado la vancomicina), y medición del líquido peritoneal extraído.
 - Una muestra de sangre, coincidiendo con la extracción de la muestra de líquido peritoneal (muestra anterior).
 - Una segunda muestra de sangre a las 48 horas (2 días) de la administración de vancomicina.
 - Una tercera muestra de sangre a las 96 horas (4 días) de la administración de vancomicina.
 - Una cuarta muestra de sangre a las 144 horas (6 días) de la administración de vancomicina.
- c) Interpretación farmacocinética de los datos analíticos de vancomicina. Las muestras se analizaron mediante inmunofluorescencia polarizada (TDX-FLXAbbott). Para el análisis farmacocinético se utilizó el programa PKS de Abbott, realizando una simulación de una perfusión iv de vancomicina en 6 h (dosis absorbida calculada a partir de la concentración residual de fármaco en el líquido peritoneal extraído). En las 4 primeras horas de retención del líquido dializante, tiene lugar la absorción de las 2/3 de la dosis total absorbida (Bailie, G.R. y col.).

3.6.3.3 Planteamiento de un caso práctico

Mujer de 60 años con antecedentes de HTA, dislipemia y diabetes mellitus tipo II en tratamiento con insulina, con nefropatía diabética avanzada en tratamiento sustitutivo con programa DPCA. La paciente también presenta retinopatía diabética, lobectomía inferior derecha por carcinoma bronquial, hipotiroidismo y es portadora de un marcapasos desde enero del 96 por bloqueo A-V completo. El 14 de diciembre de 1997 ingresa en urgencias con dolor abdominal brusco y difuso, y con turbidez en el líquido peritoneal drenado tras la diálisis. El cuadro se diagnostica como peritonitis y las pruebas de microbiología confirman la presencia de *Corynebacterium*, el cual es sensible a vancomicina. Se administra en el recambio nocturno, 2,5 g de vancomicina en 2 l de solución isotónica al 2,27% de glucosa, junto con 1 g de ceftazidima, permaneciendo en peritoneo durante 6 h. En los recambios restantes se administra únicamente 250 mg de ceftazidima. Tras el drenaje del líquido peritoneal se envían dos muestras al servicio de farmacia, una del líquido peritoneal extraído, y otra de sangre para la determinación de niveles plasmáticos de vancomicina. En el volante enviado a farmacia se indica el volumen de líquido peritoneal (LP) extraído tras la diálisis.

A partir de este volumen extraído ($V_{\text{extraído}}$) y de la concentración de fármaco en este líquido, obtenemos la dosis de vancomicina recuperada o no absorbida. Por diferencia con la dosis administrada, conoceremos la dosis de vancomicina absorbida, responsable de las concentraciones en plasma.

Los datos de concentración de fármaco obtenidos tras esta primera administración de vancomicina se detallan a continuación:

Concentración Líquido Peritoneal (LP): 233,56 mcg/ml

Volumen (V) extraído: 1.905 ml

D recuperada: $233,56 \cdot 1.905 = 445$ mg

D absorbida: $2.500 - 445 = 2.055$ mg

A efectos prácticos, se realiza el tratamiento farmacocinético de los datos correspondiente a una perfusión iv de 6 horas de 2.055 mg de Vancomicina. Concentración plasmática coincidiendo con el drenaje del recambio que contiene la vancomicina. Cp 46,59 mcg/ml
 Concentración a las 48 h de la extracción del líquido peritoneal. Cp 23,46 mcg/ml
 Concentración a las 96 h:
 Cp 17,69 mcg/ml

El día 21 de diciembre de 1997 la paciente recibe una segunda dosis de 2,5 g de vancomicina vía ip en 2 l de solución isotónica al 2,27%. Datos obtenidos: C LP: 399,47 mcg/ml, V extraído: 2.300 ml

D recuperada: $399,47 \cdot 2.300 = 918,78$ mg

D absorbida: $2.500 - 918,78 = 1.581,22$ mg

Se realiza el tratamiento farmacocinético de una perfusión iv de 6 horas de 1.581,22 mg de Vancomicina. Concentración plasmática coincidiendo con la extracción del líquido peritoneal (correspondiente a la segunda dosis de vancomicina). Cp 40 mcg/ml
 Concentración plasmática a las 144 horas de la administración de la segunda dosis.

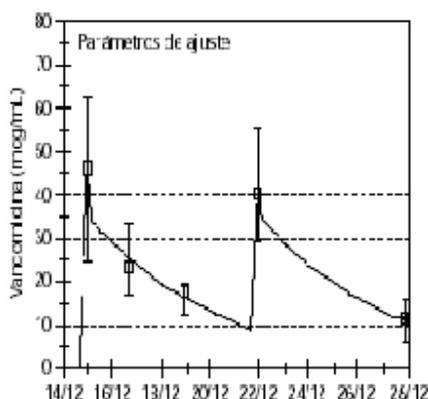
Cp 11 mcg/ml El día 21.12.97, se observa que el líquido extraído tras el recambio es de aspecto claro y limpio. El servicio de microbiología informa que los cultivos realizados en el exudado peritoneal son negativos, por lo que se suspende la terapia intraperitoneal de vancomicina y ceftazidima. Por este motivo no se procesan el resto de muestras a farmacia para seguir con el análisis farmacocinético (a excepción de la muestra a las 144 h).

En la Figura adjunta realizada con el programa PKS de Abbott, se muestra la evolución de las concentraciones plasmáticas con el tiempo, tras el régimen de dosificación descrito (Tabla y Figura 3.6.3.3.1).

Tabla 3.6.3.3.1

Concentración de las drogas		SDC ACTUAL mcg/mL	Concentraciones Estimadas			
Fecha	Hora		Ajuste		Inicial	
			mcg/mL	mcg/mL	mcg/mL	mcg/mL
14/12/97	21.45	46.50	43.74	+/-9.44	41.14	+/-11.08
16/12/97	15.45	23.46	24.86	+/-4.19	22.56	+/- 4.81
18/12/97	21.45	17.60	15.96	+/-1.72	13.97	+/- 2.98
21/12/97	21.45	40.00	42.49	+/-6.55	30.02	+/- 7.89
27/12/97	21.45	11.00	11.0	+/-2.53	9.07	+/- 3.97

Figura 3.6.3.3.1



3.6.3.4 Comentarios del caso

El régimen de dosificación descrito proporciona concentraciones plasmáticas eficaces y no tóxicas, concentraciones valle 20 mcg/ml, concentraciones a partir de las cuales se ha descrito nefrotoxicidad, y picos 80-100 mcg/ml, concentraciones a partir de las cuales se produce ototoxicidad. Además las concentraciones de vancomicina de la paciente se corresponden a las descritas por la bibliografía, que indican que durante la semana siguiente a la administración ip, la concentración pico media en suero alcanza valores de $37 \pm 8,2$ mcg / ml a las 6 h de la administración y disminuía hasta $10,2 \pm 3,8$ mcg/ml inmediatamente antes de la

siguiente dosis. La peritonitis parece inducir alteraciones en la permeabilidad de la membrana que modifican el paso de fármacos a través de ésta, aunque los estudios farmacocinéticos realizados son en pacientes no infectados, y no se han definido los efectos de la inflamación del peritoneo en el transporte de fármacos. En este caso concreto, en la primera administración, la membrana está dañada, y la cantidad total de vancomicina absorbida es mayor que en la segunda dosis, en la que la membrana recupera su funcionalidad (el 82,2% de la dosis total administrada se absorbe en la primera administración frente al 63,24% en la segunda).

Las peritonitis en la mayoría de los pacientes con DPCA pueden ser tratadas satisfactoriamente en régimen ambulatorio, de manera que la calidad de vida del paciente no se ve afectada.

Cuadro 3.6.3.1

VALORES DE REFERENCIA DE ANALISIS BIOQUIMICOS (23)

SIGLAS	ANALISIS	VALOR DE REFERENCIA	TIPO DE MUESTRA	METODO
AMIKA	Amikacina	V:<10 ucg/ml, p:20-25	Suero	Tdx, abbott
CARBA	Carbamazepina (tegretol)	4-10 ucg/ml	Suero	Tdx, abbott
DIGO	Digoxina	0.8-2.0 nng/ml	Suero	Tdx, abbott
FENI	Fenitoina (epamin)	10-20 ucg/ml	Suero	Tdx, abbott
FENO	Fenobarbital	15-40 ucg/ml	Suero	Tdx, abbott
GENTA	Gentamicina	V: < 2 ucg/ml p:5-10 ucg/ml	Suero	Tdx, abbott
KANA	Kanamicina	8-16 ucg/ml	Suero	Tdx, abbott
TEO	Teofilina (aminofilina)	8-10 ucg/ml	Suero	Tdx, abbott
VAL	Acido valproico (depakene)	50-100 ucg/ml	Suero	Tdx, abbott
VAN	Vancomicina	V:5-10 ucg/ml p:30-40ucg/ml	Suero	Tdx, abbott

Fuente: Moscoso Gama, Johanna Marcela, Bacterióloga y Laobradorista Clínico. 2003. Manual básico de laboratorio clínico.(24)

4. JUSTIFICACIÓN

Los estudios de farmacocinética de la vancomicina, y en general de todos los antimicrobianos, se realizan para asegurar la eficacia y seguridad del medicamento, ya que cada paciente debe ser individualizado, en especial el grupo de neonatos. La variación de las necesidades de los medicamentos en neonatos difieren de las necesidades de los adultos, por lo que el estudio determinará la farmacocinética de la vancomicina y se conocerá si existen problemas con la misma y se incentivará para investigar más a fondo el porqué no se alcanzan los niveles terapéuticos, además se podrá individualizar la dosis según características de cada paciente en el futuro. En Guatemala no hay estudios disponibles de farmacocinética en neonatos que estén bajo tratamiento de vancomicina, por lo que es de suma importancia la individualización de la terapéutica debido a las variaciones existentes en la relación de la dosis indicada y la intensidad del efecto farmacológico en cada uno de los pacientes; por lo cual la determinación de los niveles plasmáticos interpretados correctamente puede ayudar a los médicos a optimizar la eficacia del medicamento y disminuir los efectos secundarios del mismo.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL.

5.1.1. Realizar estudios de farmacocinética clínica en pacientes de los Servicios de Alto y Mínimo Riesgo de la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

5.2. OBJETIVO ESPECÍFICO.

5.2.1. Determinar las concentraciones plasmáticas pico y valle de vancomicina en pacientes de los Servicios de Alto y Mínimo Riesgo de la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

6. HIPOTESIS

Los niveles de Vancomicina pico y valle alcanzan los niveles óptimos para ejercer el efecto deseado a la dosis indicada según la relación peso-edad en recién nacidos con dicho tratamiento.

HIPÓTESIS NULA

Los niveles de Vancomicina pico y valle no alcanzan los niveles óptimos para ejercer el efecto deseado a la dosis indicada según la relación peso-edad en recién nacidos con dicho tratamiento.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

7.1.1 UNIVERSO:

Pacientes de la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

7.1.2 MUESTRA:

Pacientes que ingresan a la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, y que reciben vancomicina como parte de su tratamiento.

7.2 MEDIOS

7.2.1 RECURSOS HUMANOS:

Investigador:	Edgar Javier Cerezo Mansilla
Asesorías:	Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
Coasesoría:	Dr. Carlos Manuel Pérez V.
Analista:	Personal del área de laboratorio del Hospital de Oncología Pediátrica
Sujetos:	Pacientes de la Unidad de Neonatología del Hospital Roosevelt.

7.2.2 RECURSOS INSTITUCIONALES:

Respaldo del estudio y asesorías:	Universidad de San Carlos de Guatemala
Asesoría y lugar de muestreo:	Hospital Roosevelt
Análisis de las muestras:	Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP)

7.2.3. RECURSOS MATERIALES

RECOLECCIÓN DE DATOS:

1. Boleta de Recolección de datos (Anexo No. 1)

EQUIPO:

1. Equipo para inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDx ® de Abbott).

2. Congelador.

CRISTALERÍA Y MATERIAL DE LABORATORIO

1. Jeringas de 3 cc.
2. Contenedores para sangre resistentes a baja temperatura (-40°C).

REACTIVOS:

1. Kit de vancomicina para equipo TDx ® de Abbott.
2. Kit de calibradores de vancomicina para TDx ® de Abbott.
3. Kit de Controladores de vancomicina para TDx ® de Abbott.
4. Buffer en frasco de un litro para TDx ® de Abbott.

7.3 MÉTODOS:

1 Procedimientos de análisis

1.1 Identificación de pacientes y toma de la muestra:

- a. Se revisan diariamente las historias clínicas de los pacientes que ingresan a la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt para detectar a los pacientes con vancomicina en su tratamiento.
- b. En el segundo día del tratamiento con vancomicina se procede a tomar 2 mL de sangre una hora antes de la dosis y una hora luego de la administración de la dosis, para poder hacer la cuantificación plasmática en el pico y en el valle, niveles que se alcanzan en dicho tiempo según la farmacocinética del medicamento.

1.2 Procesamiento de la sangre:

- a. Se centrifuga la muestra de sangre en el mismo tubo en que se recibe, durante 10 minutos a 3.000 rpm, con excepción de las muestras para ciclosporina.
- b. Se recoge el plasma sobrenadante con una pipeta Pasteur y se deposita en un tubo de plástico (“eppendorff”), previamente identificado con el número de registro asignado.
- c. Las muestras se congelan a -40°C en el área de laboratorio de Oncología Pediátrica. Las lecturas de las muestras recolectadas se realizan cada

semana, pues así lo recomienda el fabricante del aparato; los reactivos y controles se mantienen en el frigorífico a +5-7° C hasta el momento de su utilización.

1.3 Análisis y determinación de los niveles plasmáticos:

- a. Las concentraciones plasmáticas de Vancomicina se determinan por inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDx ®).
- b. Se procede a calibrar el aparato para el análisis de vancomicina, los rangos aceptables son: Control L (Concentración esperada 7 mcg/mL, rango aceptable: 5.5-8.5 mcg/mL), Control M (Concentración esperada 35 mcg/mL, rango aceptable: 30-40 mcg/mL), Control H (Concentración esperada 75 mcg/mL, rango aceptable: 63-87 mcg/mL).
- c. Se selecciona un carrusel de ensayo numerado.
- c. Se carga en el carrusel un cartucho y una cubeta por cada muestra que se analiza. Se comienza con la posición 1 y así secuencialmente, sin saltarse ninguna posición. Cerciorar de que todas las cubetas queden colocadas boca arriba.
- d. Se fijan las cubetas en el carrusel girando el mecanismo de cierre en el sentido de las agujas del reloj hasta que encaje con un “clic”.
- e. Se pipetea un volumen apropiado de las muestras de los pacientes y de los controles, normalmente 100 µL.
- f. Si se forman burbujas en los cartuchos de muestra se retiran con una punta de pipeta; si hay más de una, se utiliza una diferente para cada cartucho de muestra.
- g. Del envase de reactivos seleccionado se retiran los tapones de los frascos y se colocan boca arriba en los lugares previstos en la cara interior de la tapa del envase de reactivos.
- h. Si se han formado burbujas en la superficie de los frascos se retiran con una punta de pipeta; si hay más de una, se utiliza una diferente para cada reactivo.

- i. Se coloca el envase de reactivos en la posición correcta y el carrusel cargado dentro del analizador TDx.
- j. Se cierra la puerta de acceso.
- k. Se Pulsa RUN.
- l. Se Obtienen los niveles plasmáticos en $\mu\text{g/mL}$.

7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se toman en cuenta a los pacientes que ingresan a la Unidad de Neonatología del Hospital Roosevelt, y que requieren como parte de su tratamiento vancomicina, la recopilación es de los pacientes que ingresan durante tres meses, no se discrimina en peso, sexo, ni edad, no se excluye ninguna indicación. No se toman en cuenta a los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

7.5 DISEÑO ESTADÍSTICO:

7.5.1 Muestra:

7.5.1.1. Número de Muestra.

El número de la muestra es por conveniencia debido a que el kit de análisis es para 100 mediciones por lo que se recolectan 30 pacientes por duplicado (una hora antes de la nueva dosis y una hora luego de administrada la misma).

7.5.1.2. Diseño de Muestreo.

Pacientes que ingresan a la Unidad de Neonatología del Hospital Roosevelt, y que requieren como parte de su tratamiento vancomicina, la recopilación es de 30 pacientes que ingresan a la Unidad, no se discrimina en peso, sexo, ni edad, no se excluye ninguna indicación. No se toman en cuenta a los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

7.5.2. Análisis de resultados:

Con los resultados obtenidos en $\mu\text{g/mL}$ se hacen estadísticas descriptivas para determinar la media, mediana, desviación estándar, de los mismos respecto a la concentración terapéutica esperada. Los resultados se presentan en tablas y Figuras (25).

8. RESULTADOS

En la investigación se lograron obtener datos de la Unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, el servicio está dividido en dos partes: Alto Riesgo y Mínimo Riesgo. En los resultados se encontrarán los siguientes aspectos

- a. Características de los pacientes Incluidos en el estudio:
 - Pacientes reclutados en el estudio
 - Sexo
 - Peso
 - Edad
 - Diagnósticos presuntivos de los pacientes
 - Microorganismos encontrados
- b. Análisis exponencial de los datos
- c. Áreas de Concentraciones plasmáticas para cada grupo
- d. Análisis de Varianza
- e. Gráficos de Caja
- f. Percentiles
- g. Curvas Normales

Tabla No. 1

PACIENTES RECLUTADOS EN EL ESTUDIO, EN FRECUENCIA Y PORCENTAJE POR SERVICIO. SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.

	Indicación de Vancomicina		Incluido		Excluido*	
	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%
Mínimo Riesgo	27	65.85	23	56.10	4	9.75
Alto Riesgo	14	34.15	7	17.07	7	17.07
Total	41	100	30	73.17	11	26.83

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

*El motivo de exclusión es por imposibilidad de completar muestra de sangre

Tabla No. 2

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE SEXO MASCULINO Y FEMENINO CON INDICACIÓN DE USO DE VANCOMICINA, POR EDAD Y PESO. SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.

DISTRIBUCIÓN POR EDAD CRONOLÓGIA	Intervalos Edad (días)	MASCULINO	FEMENINO
		n=13 (43.3%) No. de pacientes (%)	n=17 (56.7%) No. de pacientes (%)
	1-5	3 (23.08%)	1 (5.88%)
	6-10	4 (30.77%)	4 (23.53%)
	11-15	3 (23.08%)	2 (11.76%)
	16-20	1 (7.69%)	5(29.41%)
	21-25	1 (7.69%)	0
	26-30	1 (7.69%)	2 (11.76%)
	31-35	0	0
	36-40	0	2 (11.76%)
	41-45	0	0
	46-70	0	0
	71-75	0	1 (5.88%)

DISTRIBUCIÓN POR PESO (Kg)	Intervalos Peso(Kg)	MASCULINO No. de pacientes (%)	FEMENINO No. de pacientes (%)
	0-1.0	4 (30.77%)	5 (29.41%)
1.1-1.5	5 (38.56%)	6 (39.29%)	
1.6-2.0	2 (15.38%)	2 (11.76%)	
2.1-2.5	2 (15.38%)	1 (5.88%)	
2.6-3.0	0	1 (5.88%)	
3.1-3.5	0	2 (11.76%)	

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

Tabla No. 3

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO POR NÚMERO DE FRECUENCIA EN PACIENTES CON INDICACIÓN DE USO DE VANCOMICINA. SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.

Clasificación Internacional	Diagnóstico	No. de Pacientes
D72.8	Deterioro Hematológico	14
P36.8	Sépsis	16

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

Tabla No. 4

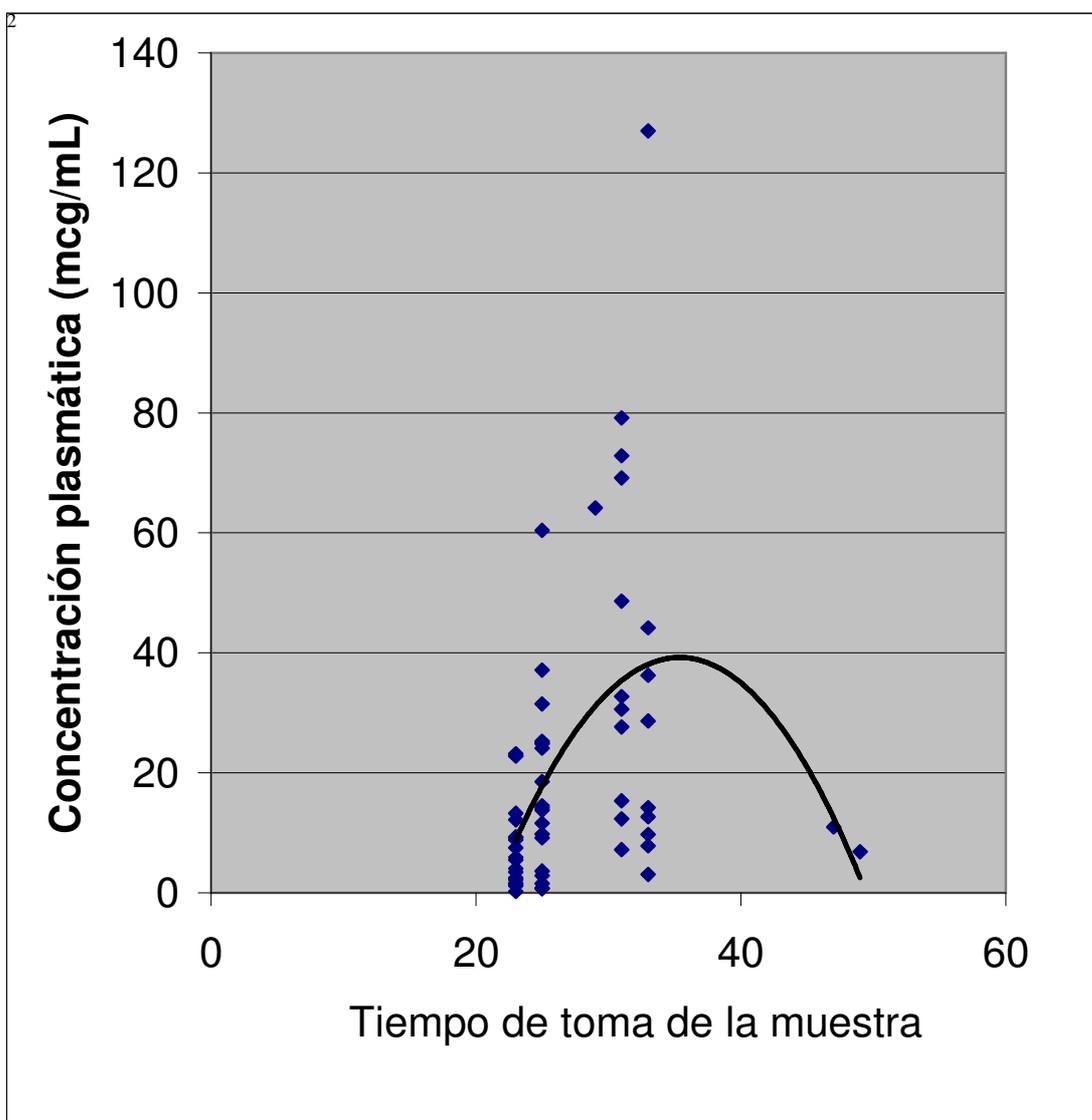
MICROORGANISMOS ENCONTRADOS EN CULTIVOS EN PACIENTES CON INDICACIÓN DE USO DE VANCOMICINA. SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO*	Número de Pacientes
<i>Acinetobacter cacoeticus- baumanni</i>	1(3.33%)
<i>Staphylococcus haemoliticus</i>	2(6.67%)
<i>Staphylococcus epidermidis (staepi)</i>	3(10.0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1(3.33%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1(3.33%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(3.33%)
TOTAL	9 (30%)

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

* El resto de pacientes con indicación de vancomicina es debido a deterioro clínico y hematológico por sospecha de microorganismos Gram (+).

Figura No. 1
 ANALISIS EXPONENCIAL DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS
 (mcg/mL) SEGÚN EL TIEMPO EN HORAS CUANDO FUERON TOMADAS.
 SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE
 NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT.
 MAYO-AGOSTO DEL 2005.

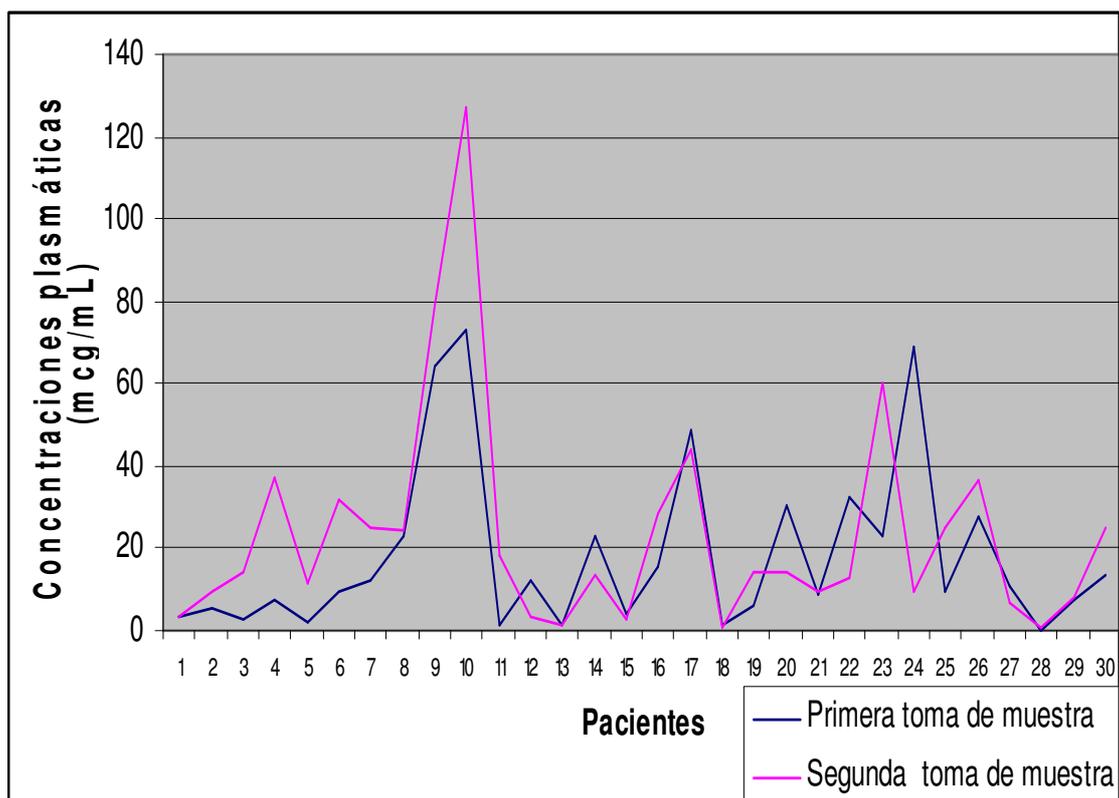


Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

Nota: Para los datos de la gráfica se propone la ecuación siguiente:

$$y = -0,1983x^2 + 14,039x - 209,21 \text{ con un } R^2 = 0,2492$$

Figura No. 2
 CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS ENCONTRADAS (mcg/mL) EN LOS DOS
 TIEMPOS DE LA TOMA DE MUESTRA. SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO
 RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA,
 HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.*



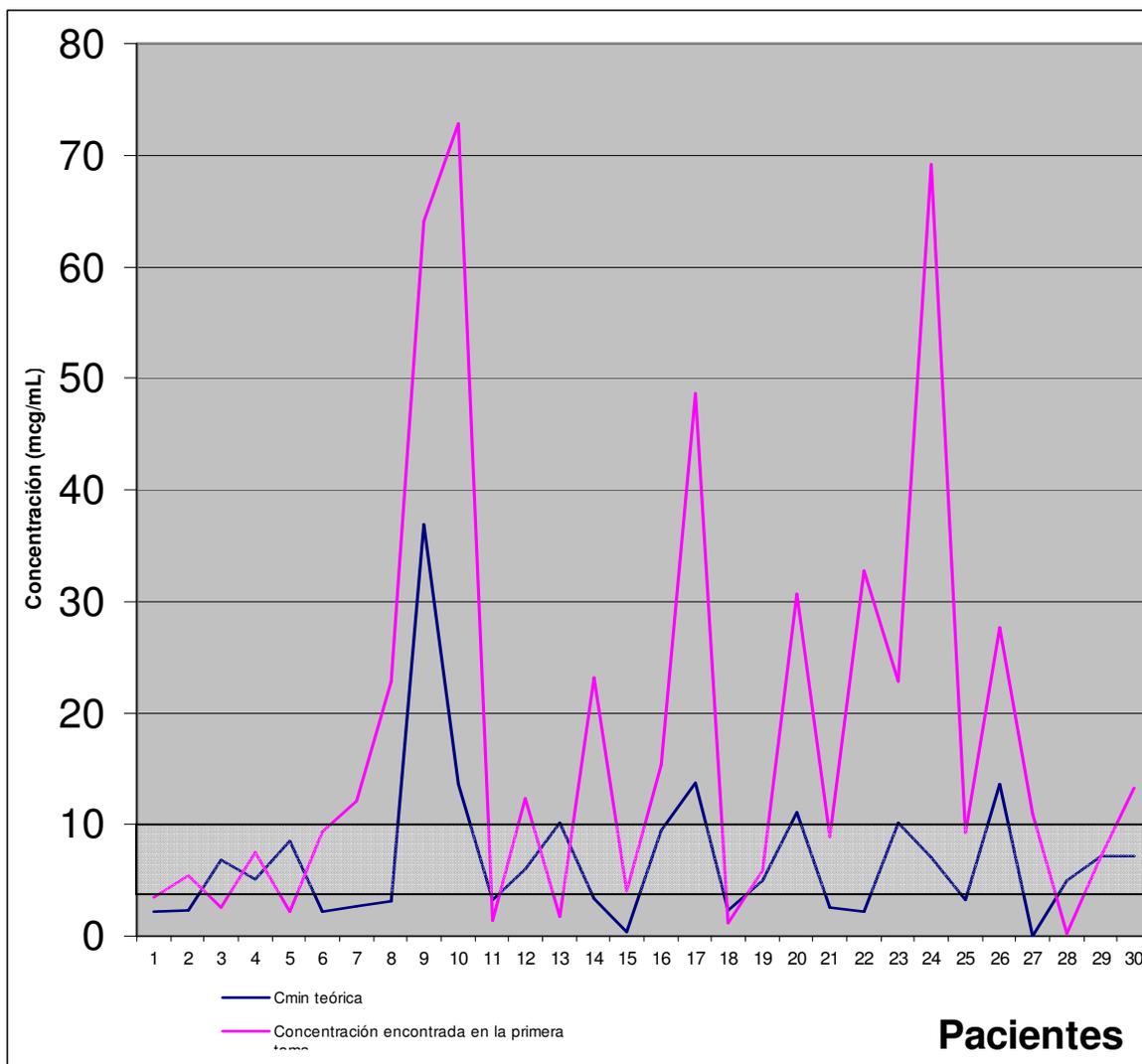
Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

*La primera toma de muestra se realizó una hora antes de la nueva dosis (valle).

La segunda toma se realizó una hora luego de administrada la nueva dosis (pico)

Figura No. 3

COMPARACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA TEÓRICA CALCULADA PARA CADA PACIENTE Y LA ENCONTRADA EN LA PRIMERA TOMA DE MUESTRA. SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

*Rango Teórico de Concentración Terapéutica (mcg/mL): 5-10 mcg/mL

Nota: 1 Hora antes de la administración de Vancomicina (valle).

Tabla No. 5

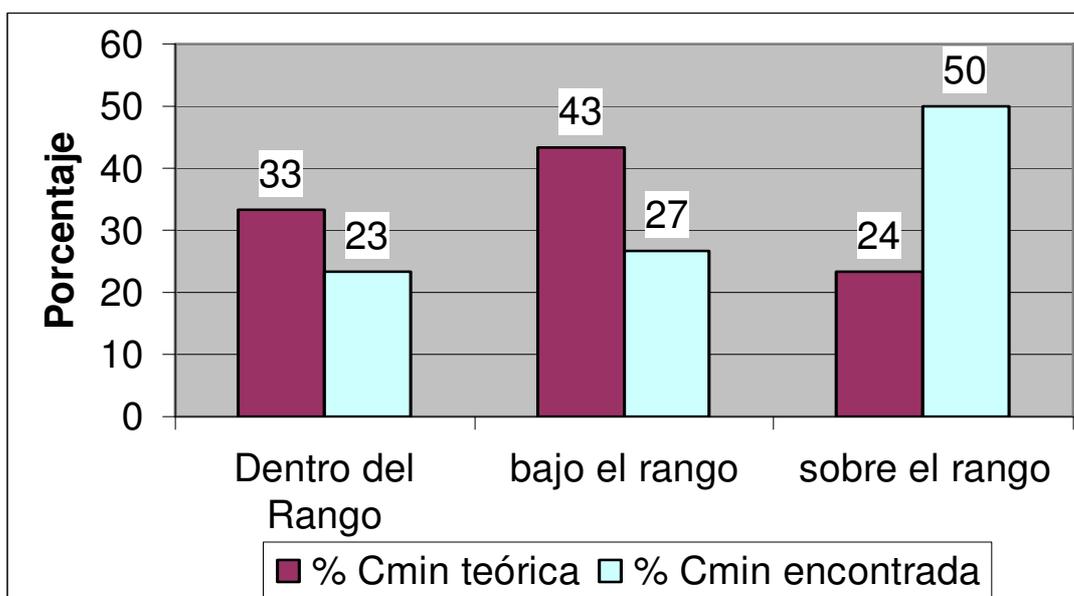
CLASIFICACIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL RANGO TERAPÈUTICO DE CONCENTRACIÓN MÍNIMA DE VANCOMICINA (5-10 mcg/mL). SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.

	Cmin teórica	Cmin encontrada
Dentro del Rango	10(33%)	7(23%)
Bajo el rango	13(43%)	8(27%)
Sobre el rango	7(23%)	15(50%)

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

Figura No. 4

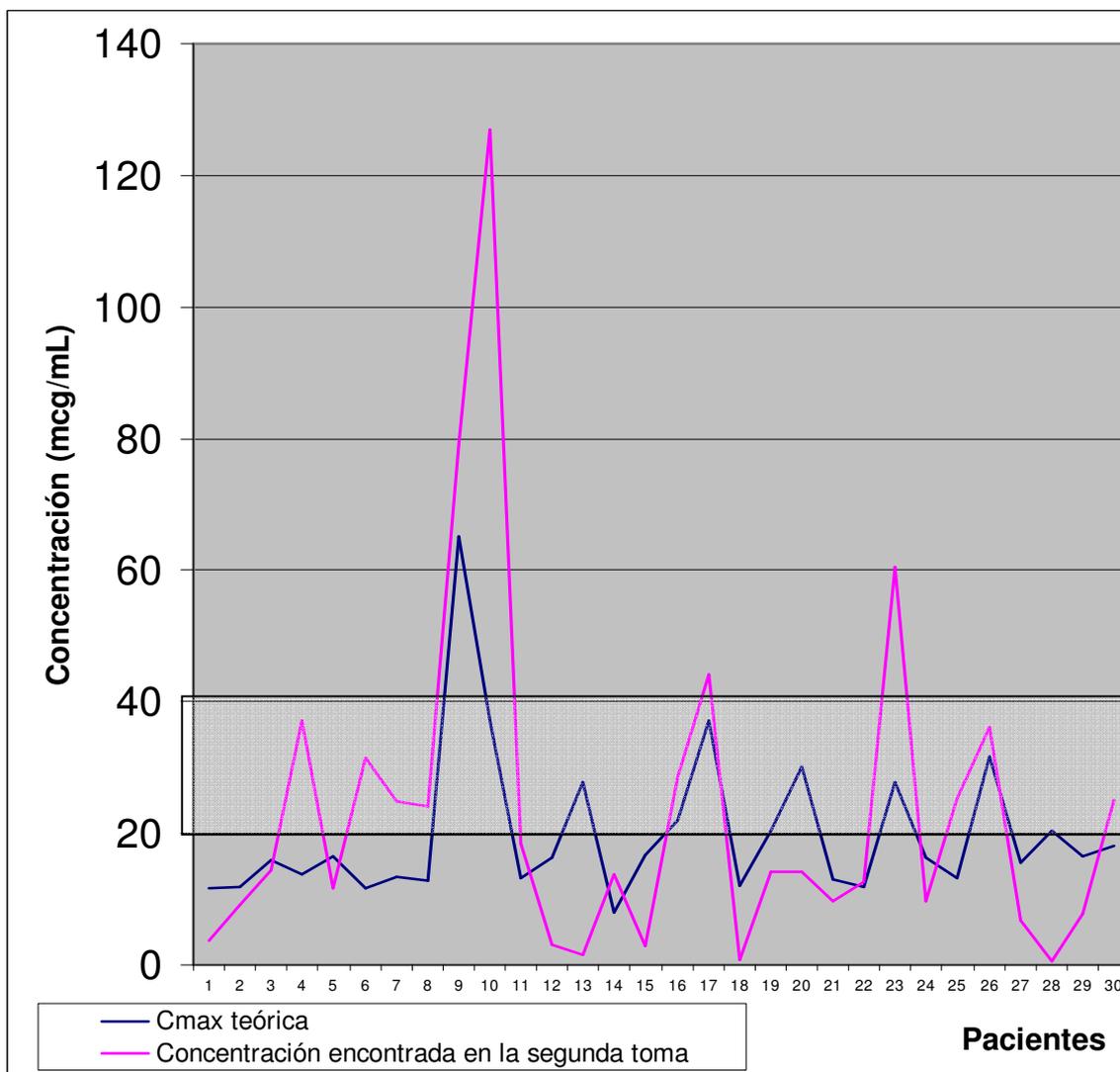
CLASIFICACIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL RANGO TERAPÈUTICO DE CONCENTRACIÓN MÍNIMA DE VANCOMICINA (5-10 mcg/mL). SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

Figura No. 5

COMPARACIÓN ENTRE LA C_{max} TEÓRICA CALCULADA PARA CADA PACIENTE Y LA ENCONTRADA EN LA SEGUNDA TOMA DE MUESTRA (1 Hora luego de la administración de Vancomicina). SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

*Rango Teórico de Concentración Terapéutica (mcg/mL): 20-40 mcg/mL

Nota: 1 Hora luego de la administración de Vancomicina (pico).

Tabla No. 6

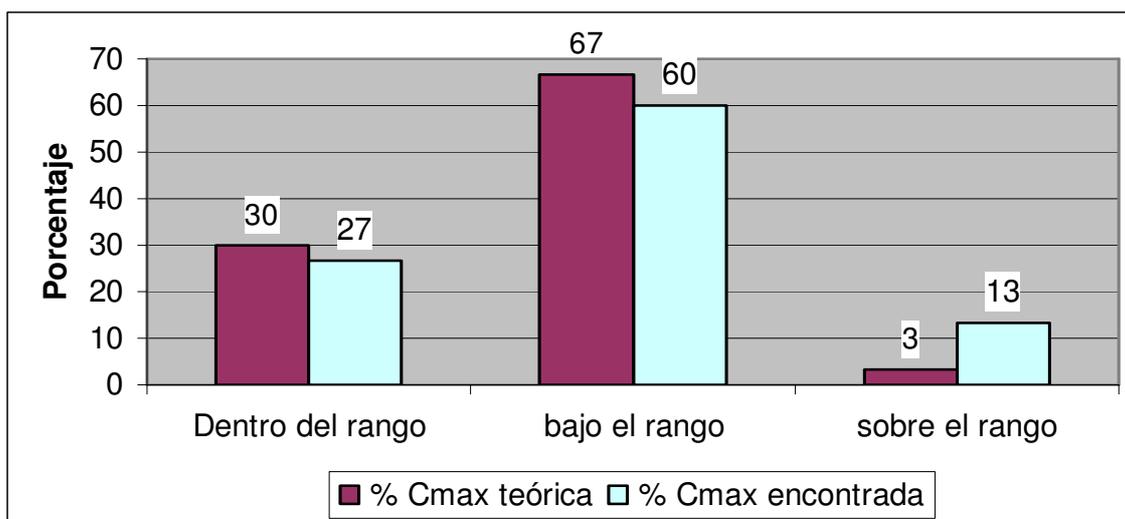
CLASIFICACIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL RANGO TERAPÉUTICO DE CONCENTRACIÓN MÁXIMA DE VANCOMICINA (20-40 mcg/mL). SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.

	Cmax teórica	Cmax Encontrada
Dentro del rango	9(30%)	8(27%)
Bajo el rango	20(67%)	18(60%)
Sobre el rango	1(3%)	4(13%)

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

Figura No. 6

CLASIFICACIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL RANGO TERAPÉUTICO DE CONCENTRACIÓN MÁXIMA DE VANCOMICINA (20-40 mcg/mL). SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.



Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

Tabla No. 7

PRUEBA T PARA DOS MUESTRAS CON VARIANZAS IGUALES COMPARACIÓN ENTRE LA C_{min} TEÓRICA CALCULADA PARA CADA PACIENTE Y LA ENCONTRADA EN LA PRIMERA TOMA DE MUESTRA. SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.

	<i>C_{min} teórica</i>	<i>Concentración encontrada</i>
Media	6.86666667	18.29366667
Varianza	47.79333333	420.365845
Observaciones	30	30
Varianza agrupada	234.079589	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	58	
Estadístico t	-2.8926513	
P(T<=t) una cola	0.00268571	
Valor crítico de t (una cola)	1.67155349	
P(T<=t) dos colas/ Valor P	0.00537141	
Valor crítico de t (dos colas)	2.00171598	

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

*al llevar el análisis estadístico entre la concentración teórica mínima y los valores encontrados en la primera toma de muestra, se observa que existe una diferencia significativa (valor $p = 0.0054$), lo que indica que los datos no representan estadísticamente los mismos valores.

Rango Teórico de Concentración (mcg/mL): 5-10 mcg/mL

Nota: 1 Hora antes de la administración de Vancomicina.

Tabla No. 8

PRUEBA T PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS IGUALES
 COMPARACIÓN ENTRE LA C_{max} TEÓRICA CALCULADA PARA CADA
 PACIENTE Y LA ENCONTRADA EN LA SEGUNDA TOMA DE MUESTRA.
 SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE
 NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT.
 MAYO-AGOSTO DEL 2005.

Rango Teórico de Concentración (mcg/mL): 20-40 mcg/mL

	<i>C_{max} teórica</i>	<i>Concentración encontrada</i>
Media	19.9566667	23.2886667
Varianza	132.339092	708.46826
Observaciones	30	30
Varianza agrupada	420.403676	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	58	
Estadístico t	-0.62938642	
P(T<=t) una cola	0.26578375	
Valor crítico de t (una cola)	1.67155349	
P(T<=t) dos colas/ Valor P	0.53156751	
Valor crítico de t (dos colas)	2.00171598	

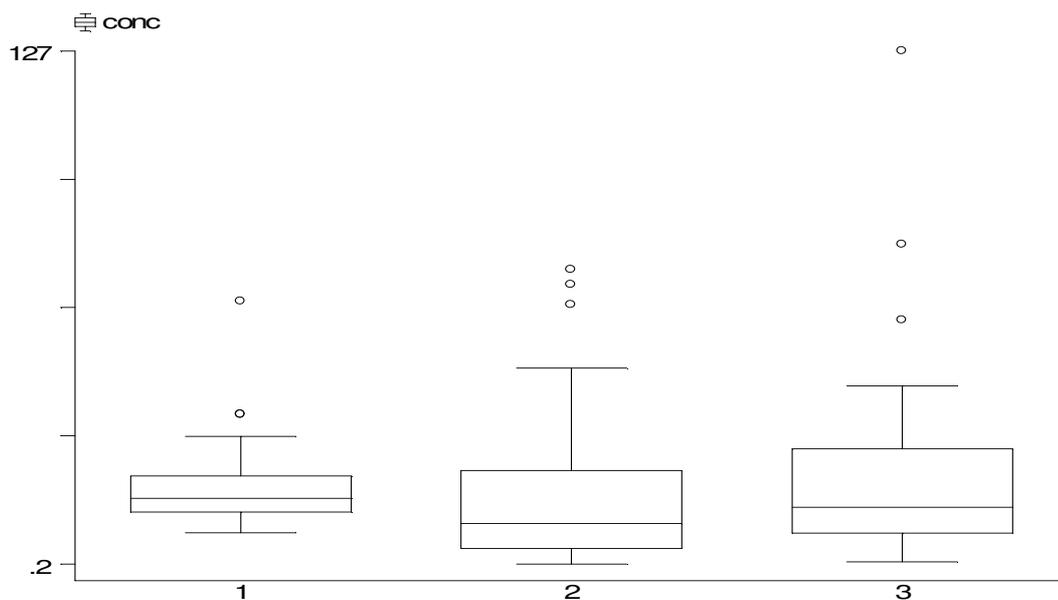
Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

*al llevar el análisis estadístico entre la concentración teórica máxima y los valores obtenidos en la segunda toma de muestra, se observa que no existe una diferencia significativa (valor p = 0.5316), lo que indica que ambos representan estadísticamente los mismos valores.

Nota: 1 Hora luego de la administración de Vancomicina (pico)

Figura No. 7

CAJAS DE TURKEY PARA LA C_{max} TEÓRICA Y AMBAS LECTURAS. SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.



*1 = C_{max} teórica, 2 = Concentración en la 1° toma, 3 = Concentración en la 2° toma
 Los gráficos de caja, permiten comparar el valor de percentil 50 en cada grupo, además permite establecer la dispersión de los datos, en ambos casos puede verse que los grupos tienen un valor de P50 similar, y que la dispersión del grupo 2 y 3 son similares, no así la del grupo 1, pues este es calculado teóricamente.

Tabla No. 9

PERCENTIL 50 PARA LAS CONCENTRACIONES. SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.

$$\text{Tiempo} = \frac{\text{Cmax teórica}}{\text{Concentración}}$$

Percentil		Obs	30
50%	16.35*	Mean	19.95667
		Std. Dev.	11.50387
		Variance	132.3391
		Skewness	2.283862
		Kurtosis	9.002697

$$\text{Tiempo} = \frac{\text{Concentración en la primera toma}}{\text{Concentración}}$$

Percentil		Obs	30
50%	10.155*	Mean	18.29367
		Std. Dev.	20.50283
		Variance	420.3659
		Skewness	1.546617
		Kurtosis	4.360528

$$\text{Tiempo} = \frac{\text{Concentración en la segunda toma}}{\text{Concentración}}$$

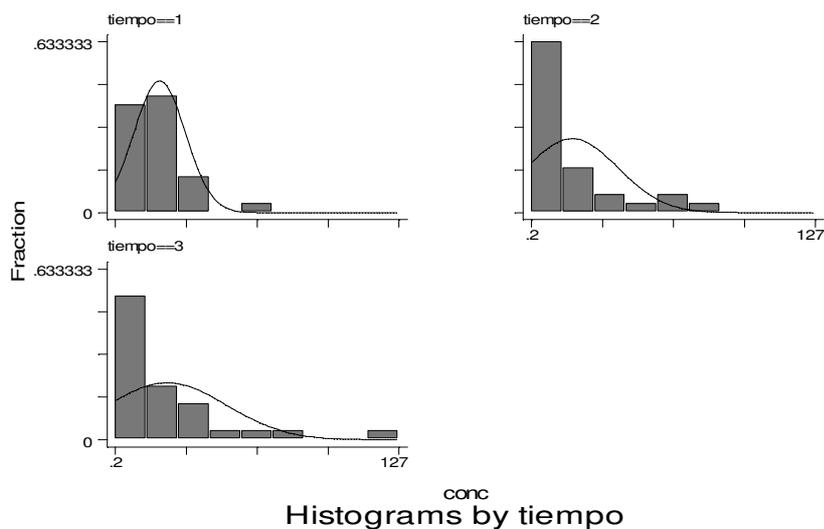
Percentil		Obs	30
50%	14.15*	Mean	23.28867
		Std. Dev.	26.61707
		Variance	708.4683
		Skewness	2.373747
		Kurtosis	9.177844

Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes.

El percentil 50 para cada grupo demuestra que las muestras en la primera y segunda toma de la investigación son similares, mientras que el percentil 50 para datos teóricos es mayor.

Figura No. 8

CONPARACIÒN ENTRE EL COMPORTAMIENTO DE LA CONCENTRACIÒN TEÒRICA Y LAS CONCENTRACIÒNES PICO Y VALLE. SERVICIOS DE ALTO RIESGO Y MÍNIMO RIESGO, UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, HOSPITAL ROOSEVELT. MAYO-AGOSTO DEL 2005.



*1 = Cmax teórica, 2 = Concentración en la 1º toma, 3 = Concentración en la 2º toma

La construcción de curvas normales para cada grupo solo demuestra que los tres grupos se comportaron de la misma manera.

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la investigación se incluyeron 30 neonatos, 43% de sexo masculino y 57% de sexo femenino, con edad cronológica posnatal entre 1 y 75 días, con pesos entre 1 y 3.5 Kg, con diagnósticos como Sépsis que indicaban el uso de vancomicina como tratamiento, entre otros. Los pacientes se encontraban internos en la Unidad de Neonatología del Hospital Roosevelt en los Servicios de Alto y Mínimo Riesgo. Al momento de la extracción de las muestras los diagnósticos microbiológicos encontrados fueron *Staphylococcus hemoliticus*, *S. epidermidis (staepi)*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter cacoeticus-baumannii*, *Enterobacter cloacae*, el resto de pacientes con indicación de vancomicina fue debido a deterioro clínico y hematológico por sospecha de infección por microorganismos Gram (+).

En la Figura No. 1 se muestran el análisis estadístico en el cual todas las lecturas de concentración de Vancomicina (mcg/mL) fueron graficadas versus el tiempo en que fueron tomadas, la curva tiene una tendencia polinomial, con $R^2=0.2492$, las concentraciones en los dos puntos mostraron concentraciones correspondientes a niveles pico, por lo que se dice que el nivel valle no se alcanzó en los recién nacidos incluidos en la muestra del estudio. Para la muestra del estudio se propone una curva de ajuste según los datos obtenidos $y = -0.1983x^2 + 14.039x - 209.21$. Las concentraciones plasmáticas variaron entre 0.2 mcg/mL y 127 mcg/mL.

Las concentraciones plasmáticas de Vancomicina fueron determinadas en el plasma sanguíneo por inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDx ®). En la Figura No. 2 se observa que la concentración en la segunda toma tiene una tendencia a ser mayor que en la primera toma. En la figura 3 se muestra que la mayoría de los pacientes (50%) se encuentran sobre el rango esperado para el nivel valle (antes de la administración de la nueva dosis) y en la figura No. 5 se muestra que la mayoría de los pacientes (60%) se encuentran bajo el nivel terapéutico deseado para el nivel pico (una hora luego de la administración de vancomicina); sin embargo en los pacientes no se mostró alguna tendencia. Las concentraciones plasmáticas se pueden llevar al nivel terapéutico deseado modificando la dosis o el intervalo de dosificación. Hay que tomar en cuenta que la

terapéutica según los resultados debe de modificarse individualmente, luego de conocer el comportamiento farmacocinética en cada paciente.

Las figuras No. 4 y 6 muestran que el 23% de los pacientes se encontraron en el rango normal esperado (C_{min} entre 5-10 mcg/mL), una hora antes de la administración de la siguiente dosis de vancomicina; mientras que el 27% de los pacientes se encontraron dentro del rango esperado (C_{max} entre 20-40 mcg/mL), una hora luego de la administración de la dosis de vancomicina. La tabla No. 10 muestra la prueba T para la C_{min} teórica calculada y la encontrada una hora antes de la administración de la Vancomicina, se observa que existe una diferencia significativa (valor $p = 0.0054$), lo que indica que los datos no representan estadísticamente los mismos valores. La tabla No. 11 muestra la prueba T para la C_{max} teórica calculada y la encontrada una hora luego de la administración de la dosis de vancomicina, en esta prueba se evidencia que no existe una diferencia significativa (valor $p = 0.5316$), lo que indica que ambos representan estadísticamente los mismos valores.

En la figura No. 7 se muestran los gráficos de caja, los cuales permiten comparar el valor de percentil 50 en cada grupo, además permite establecer la dispersión de los datos, en ambos casos puede verse que los grupos tienen un valor de P50 similar, y que la dispersión del grupo 2 y 3 son similares, no así la del grupo 1, teóricamente este es calculado teóricamente con el programa de farmacocinética disponible en www.clinicalpharmacokinetics.com.

La tabla No. 11 indica los percentiles 50 de las muestras, el percentil 50 para cada grupo demuestra que los dos puntos tomados en la investigación son similares, mientras que el percentil 50 para datos teóricos de C_{max} es mayor. En la Figura No. 8 se muestran las curvas normales para cada grupo, esto solo demuestra que los tres grupos se comportaron de la misma manera. La mayor parte de los pacientes no tienen un comportamiento farmacocinético esperado debido a que los niveles valle no se encontraron según las pruebas estadísticas. Siempre se recordó al personal médico del horario en que las muestras debían tomarse, el personal médico del servicio es rotativo por lo que errores humanos pudieron acumularse, al no realizar la extracción de las muestras de la forma más adecuada. Debido a lo anteriormente expuesto, los resultados del estudio no son estadística ni clínicamente significativos.

10. CONCLUSIONES

- En la farmacocinética de la Vancomicina no se logró determinar el nivel valle en los pacientes hospitalizados en los Servicios de Alto y Mínimo Riesgo de la Unidad de Neonatología, la primera muestra tomada correspondió al nivel pico, sin embargo se tendría que haber evidenciado el valle y la segunda muestra correspondió a un nivel más alto, habiendo sido el comportamiento esperado.
- En el presente estudio no existe una diferencia significativa (valor $p= 0.5316$) entre la concentración teórica máxima y los valores en la segunda toma de muestra.
- Debido a que los resultados no muestran significancia estadística no pueden utilizarse para toma de decisiones clínicas.

11. RECOMENDACIONES

- Al realizar nuevos estudios de farmacocinética hacer mediciones de las concentraciones con las dosis usuales recomendadas y al salir del rango terapéutico hacer la modificación de la dosis y monitorear con la nueva dosis ajustada.
- Realizar estudios de la Farmacocinética a pacientes teniendo en cuenta varios puntos en el tratamiento y no solamente dos, para tener una mejor visión del comportamiento farmacocinético de la vancomicina en neonatos.
- Realizar estudios de Farmacocinética clínica para los neonatos, pues al tener su sistema inmaduro, no tienen el comportamiento farmacocinético esperado, al momento de tomar las muestras esperar más que 30 horas para establecer el punto de C min (valle del medicamento).
- Cuando se realizan estudios de farmacocinética clínica se debe de estar conciente de la importancia del tiempo en que se toman las muestras.

12. REFERENCIAS

1. Goodman y Gilman. 2,000. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª. Edición, Editorial Panamericana, México. pc. 47,50,51,124,1162,1663.
2. Katzung B. 2002. Farmacología básica y clínica, 8ª. Edición, editorial Manual Moderno, México. pc 7,41,848.
3. Zarza Perez, M.C. 1998. Farmacocinética en recién nacidos, Hospital Carlos Haya Málaga.
4. Mejía Villatoro Dr. et.al. 2003. Guía clínica de antimicrobianos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en Guatemala, OPS. pc 1,3.
5. Davies, J. 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination on resistance genes. Science. pc 35, 375-382.
6. Velasco, A. 2003. Farmacología Fundamental, McGraw-Hill, Interamericana, España. pc 279
7. Gilbert David, MD, 2002. Guide to antimicrobial Therapy, Stangor Guide, Thirty second Edition, USA. pc 124.
8. Lüllmann Heinz, et.al. 1992. Atlas de Farmacología, Masson-Salvatt Medicina, Barcelona, España. pc 248
9. USP-DI, 2002. Información De Medicamentos. Consejos al Paciente. Ministerio de Sanidad y Consumo. 11va. Edición. España. pc 1577.
10. Martindale. 2002. The complete Drug Reference. Thirty third edition, Martindale editorial Staff, Pharmaceutical Press, USA. pc. 267-2
11. Jordán Tenzi, 2002 Infusión continua de vancomicina, Trabajo de revisión presentado y discutido en la reunión de lectura de revistas.
12. Malvino, Eduardo. 1986. El monitoreo sérico de los Aminoglucósidos en prevención de su toxicidad. Policlínica Bancaria, Buenos Aires, Argentina.
13. McEvoy Gerald, et.al. 1999. Drug Information, AHSF. USA. pc 457
14. Gonzalez Agudelo, Marco Antonio, 1998. Fundamentos de Medicina, Corporación para investigaciones biológicas, Medellín, Colombia. pc 57.
15. Jiménez Torres, Victor, 1997. Manual de procedimientos para Farmacocinética Clínica primera edición, AFAHPE, Valencia, España. pc III-3,III-4,III-5, VI91, VI-93,VI-94,VI-98.

16. Sanahuja Sanahuja, M. Lic. 1996. Estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de vancomicina en neonatos prematuros de bajo peso al nacimiento, Servicio de Farmacia. Hospital Universitaria La Fe. Valencia.
17. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1996. 40:697-700, disponible en: (<http://www.iladiba.com.co/revista/1996/05/cr10.asp>).
18. Busto, Usoa, PhD, et.al. 1992. Métodos en Farmacología Clínica, Programa Desarrollo de Servicios de Salud, OPS. pc.299,300,305-307.
19. García Pérez, Luis Emilio, 1996. Monitorizar vancomicina ¿es necesario?, Artículo del departamento de investigación médica. Laboratorios Lilly S.A.
20. LODISE, T.P. y cols. 2002. “Resultados del tratamiento en pacientes con sepsis por enterococo resistente a la Vancomicina” Clin. Infect. Dis. Estados Unidos; 34: pc 922 –929.
21. Bermejo, T., Dr., Bécares, J., Dr., etal. 1955. Síndrome de hombre rojo por vancomicina en el lactante, descripción de un caso, Servicio de Farmacia –Servicio de Pediatría, Hospital Severo Ochoa. Madrid, España. Disponible en: (http://www.sefh.es/revistas/vol20/138_140.PDF)
22. Abbott Laboratories, Inc., 2003. INNOFLUOR® VANCOMICINA, Equipo de calibración. Abbott Park, Revisión 02/04 Seradyn, Inc. Indianápolis, EE. UU. Disponible en: www.seradyn.com/technical/pdf/VANCO_Calibrator_Spanish.pdf
23. Fernandez Megia, M.J. 1998. Manual de Farmacia Hospitalaria: Monitorización de vancomicina via intraperitoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria. Hospital Clínico Universitario (Valencia), España pc. 272–276. Disponible en: <http://www.sefh.es/manual/vu2-98%20cap%20editulo%203.01.pdf>.
24. Moscoso Gama, Johanna Marcela, Bacterióloga y Laboratorio Clínico. 2003. Manual básico de laboratorio clínico. Bogotá, Colombia. Disponible en: http://www.Manual_basico_de_laboratorio_clinico_-_Monografias_com.htm.
25. OPS, 1997. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y problemas Relacionados con la Salud, CIE-10. Programa de publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud, Colombia.

13. ANEXOS

ANEXO 1. BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PACIENTE.....	64
ANEXO 2. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	65
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	66
ANEXO 4. CLASIFICACIÓN DE DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO EN PACIENTES CON INDICACIÓN DE VANCOMICINA	69
ANEXO 5. HORARIO DE ADMINISTRACIÓN DE VANCOMICINA SEGÚN LA FRECUENCIA.....	70
ANEXO 6. DATOS GENERALES POR PACIENTE OBTENIDOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN	71

ANEXO 1
BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PACIENTE

Hospital Roosevelt

Departamento de Pediatría

Servicio de Neonatología – Mínimo riesgo _____

Alto Riesgo _____

Paciente No. _____

Cuna No. _____

DATOS DEL PACIENTE

Datos Antropométricos

Sexo: __M __F

Edad: _____

Peso (Kg): _____ Talla: _____

Datos clínicos:

Diagnóstico: _____

Temperatura corporal: _____

Datos microbiológicos:

Motivo de la indicación de Vancomicina: _____

Lugar de la Infección (si existe) _____

Microorganismos encontrados (si existe) _____

Vía de Administración: _____.

No. De dosis recibidas _____.

Dosis prescrita: _____.

Dosis recibida: _____.

Nivel plasmático encontrado 1. _____ 2. _____

Otros _____

ANEXO 2

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE INDEPENDIENTE

Dosis administrada de vancomicina (Según las necesidades del paciente).

VARIABLE DEPENDIENTE

Niveles de vancomicina en el pico y en el valle

VARIABLES A DOCUMENTAR

Nombre	Tipo de variable	Dimensional utilizada	
Edad pos-concepcional (EPC)	Cuantitativa	Semanas	
Peso	Cuantitativa	Kilogramos	
Microorganismo (s) causante de la infección	Cualitativa	N.A.	
Dosis indicada	Cualitativa	mg/Kg	
Dosis recibida	Cualitativa	mg/Kg	
Duración de la perfusión	Cuantitativa	Minutos	
Fecha	Cualitativa	mm/dd/aa	
Hora de inicio del tratamiento	Cualitativa	Horas	
Fecha de la última dosis recibida	Cualitativa	mm/dd/aa	
Hora de la última dosis recibida	Cualitativa	Horas	
Fecha de la toma de la muestra	Cualitativa	mm/dd/aa	
Hora de la toma de la muestra	Cualitativa	Horas	
Concentraciones plasmáticas encontradas	Cuantitativa	mcg/mL	

ANEXO 3.

HOSPITAL ROOSEVELT

1/3

“CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE VANCOMICINA CON TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN NEONATOS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT”

Investigador: Edgar Javier Cerezo Mansilla

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Introducción.

1.1 Invitación a participar en el estudio: Se realiza un estudio de “Cuantificación de los niveles plasmáticos de vancomicina con tratamiento antimicrobiano en neonatos del servicio de neonatología del departamento de pediatría del Hospital Roosevelt” por lo que se solicita su colaboración para incluir a su hijo (a) en el mismo.

1.2 El propósito del consentimiento: el consentimiento es para tener constancia de que el encargado está totalmente enterado del estudio y que se encuentra de acuerdo en incluir al paciente en el mismo

2. Antecedentes

2.2 Explicación del problema que padece:

Los estudios de farmacocinética en Guatemala todavía son temas poco tratados en los hospitales, los antimicrobianos son de vital importancia a tratar en el tema de farmacocinética clínica, pues si los mismos se administran a los pacientes pero no están biodisponibles en el sitio de acción (lugar de la infección), o no se encuentran en las concentraciones adecuadas para ejercer su efecto, las bacterias pueden desarrollar resistencia al antimicrobiano, obligando a buscar alternativas, la mayoría de las veces mucho más elevadas en lo que a costos y nivel de acción se refieren. Para el caso de la vancomicina que es un antimicrobiano inhibidor de la síntesis de la pared celular al unirse a las terminaciones D-Ala-D-Ala del pentapéptido peptidoglucano, se desarrolla resistencia al reemplazar el segmento D-Ala por D-Lactato esquivando la acción del fármaco sobre el enlace específico de hidrógeno que facilita la unión de alta afinidad del mismo a su blanco, perdiendo su actividad. El grupo de neonatos es vulnerable a los efectos de concentraciones no adecuadas de vancomicina, pudiéndose manifestar los efectos adversos con mayor facilidad o provocar resistencia microbiana al no ejercer su efecto.

2.3 Forma de tratarlo:

Para evitar que el antimicrobiano ejerza una acción no esperada al no alcanzar los niveles plasmáticos óptimos, la monitorización del medicamento en plasma sanguíneo ayuda al cálculo de las dosis correctas para cada paciente individual.

3. Propósito del estudio

3.1 Introducir el seguimiento farmacocinético de antimicrobianos para evaluar la necesidad de la monitorización de los mismos.

HOSPITAL ROOSEVELT

2/3

“CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE VANCOMICINA CON TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN NEONATOS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT”

Investigador: Edgar Javier Cerezo Mansilla

4. Diseño del estudio:

Con el estudio se realizará la cuantificación y descripción de los niveles de vancomicina en neonatos de la unidad de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt. Se realizará un estudio prospectivo sobre 30 pacientes que ingresen al área de neonatología del Hospital Roosevelt, y que requieran como parte de su tratamiento vancomicina, durante el tiempo de reclutamiento se pasará visita para detectar a los pacientes con el tratamiento antimicrobiano a estudiar, se tomará en cuenta el peso del paciente y no se discriminará el sexo. Se deberá anotar los siguientes datos del paciente: nombre, edad postconcepcional, peso en el día que se tomen las muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de vancomicina; se anotarán las Características del tratamiento con vancomicina: dosis e intervalo, duración de la perfusión, fecha y hora de inicio del tratamiento, fecha y hora de la última dosis antes de la primera monitorización, fecha y hora de las extracciones y concentraciones plasmáticas obtenidas tras la determinación de la vancomicina en el laboratorio. Las concentraciones plasmáticas de Vancomicina serán determinadas en el plasma sanguíneo por inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDx ®), se utilizará un estándar de Vancomicina para realizar la curva de cuantificación. Los parámetros obtenidos servirán como base para identificar si existen problemas farmacocinéticos del tratamiento con vancomicina en el servicio de neonatología del Hospital Roosevelt.

5. Lo que se le pedirá que haga en su participación:

Al incluirse el paciente en el estudio se procederá a extraer por el médico responsable 3 mL de sangre en el tercer día de tratamiento antes de la primera dosis y 3 mL de sangre una hora luego de finalizada la administración.

6. Que pacientes pueden participar: criterios de inclusión:

Se toma en cuenta a los pacientes que ingresan al servicio de neonatología del Hospital Roosevelt, y que requieren como parte de su tratamiento vancomicina vía parenteral, la recopilación es de los pacientes que ingresan durante tres meses, no se discrimina en peso, sexo, ni edad.

7. Criterios de exclusión.

No se tomarán en cuenta a los pacientes con insuficiencia renal o hepática, ni se tomará en cuenta a pacientes con vancomicina indicada por vía oral.

8. Responsabilidad de los pacientes. Los padres de los pacientes están enterados del proceso de extracción de sangre y el riesgo que existe, se especifica en el siguiente párrafo.

9. Riesgos, molestias o efectos adversos de cada una de las variables a ensayar.

Para la extracción de la sangre se utilizan jeringas selladas y se toman las medidas

HOSPITAL ROOSEVELT

3/3

“CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE VANCOMICINA CON TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN NEONATOS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT”

Investigador: Edgar Javier Cerezo Mansilla

asépticas posibles para disminuir al máximo una infección por microorganismos. La posibilidad de presentar problemas con el volumen de sangre que se extrae es mínimo, pues el Dr. Manuel Pérez encargado del servicio ordena la extracción y si el paciente no está en condiciones para que se le extraiga la sangre necesaria será excluido del estudio.

10. Qué se hará en caso de efectos adversos, complicaciones o molestias.
Se minimiza el riesgo de alguna complicación por la extracción de la sangre al utilizar la técnica adecuadamente y una manipulación aséptica y segura.
11. Beneficios supuestos (si no existen, debe quedar claramente expuesto).
Los beneficios del estudio será para los próximos pacientes que ingresen al servicio, pues el estudio sirve para evaluar la necesidad de monitorización de vancomicina.
12. Participación voluntaria:
El encargado del paciente está en la capacidad para decidir el incluirlo o no en el estudio.
13. Compensación por participación (si no existe, debe quedar expuesto).
No existe compensación para las personas que participen en el estudio. Los encargados tendrán la satisfacción de que con el estudio se busca el mejoramiento de la salud en el país.
14. Publicación y confidencialidad.
El nombre del paciente no se divulgará y su registro solamente podrá ser revisado por personal médico y del cuerpo regulador.
15. En caso de complicación o preguntas: Llamar al Dr. Manuel Perez V, jefe del Servicio.
16. Consentimiento del participante.

Yo _____ he leído el consentimiento para el estudio “Cuantificación de los niveles plasmáticos de Vancomicina en neonatos del servicio de neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt”.

No teniendo ninguna duda y dejando claro que he recibido respuestas a mis preguntas, deseo que mi hijo _____, con registro Médico No. _____ participe voluntariamente, sabiendo que puedo negarme a participar o retirarme cuando lo desee,

Nombre: _____ Firma: _____

Identificación: _____ Fecha: _____

En caso de analfabeta:

Nombre del Testigo: _____ Firma: _____

Identificación: _____ Fecha: _____

Nombre de quien obtuvo el consentimiento: _____ Firma: _____

Recibí Fotocopia del consentimiento, Firma _____

ANEXO 4.

CLASIFICACIÓN DE DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO EN PACIENTES CON INDICACIÓN DE VANCOMICINA

Diagnóstico	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud
Deterioro Hematológico	D50-89: Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos, y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad. D72: Otros trastornos de los leucocitos. D72.8: Otros trastornos especificados de los leucocitos.
Sépsis	P: Ciertas afecciones originadas en el período perinatal P36: Sepsis bacteriana del recién nacido P36.2: Sepsis del recién nacido debida a <i>Staphylococcus aureus</i> P36.3: Sepsis del recién nacido debida a otros <i>Staphylococcos</i> y a los no especificados P36.8: Sepsis del recién nacido debida a otras bacterias.

Fuente: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Décima Revisión, Volumen I y II, Colombia 1997.

ANEXO 5**HORARIO DE ADMINISTRACIÓN DE VANCOMICINA SEGÚN LA FRECUENCIA**

CADA 8 HORAS	CADA 6 HORAS
10 hrs	10 hrs
18 hrs	16 hrs
02 hrs	22 hrs
-	04 hrs

ANEXO No. 6

DATOS GENERALES POR PACIENTE OBTENIDOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN

PACIENTE No.	Temperatura °C	Horario de toma de 1° muestra *	Concentración 1° Toma (mcg/mL)	Horario de toma de segunda muestra*	Concentración 2° Toma (mcg/mL)	Cmax Teórica	Cmin Teórica
Alto Riesgo							
1	37	23	3.45	25	3.62	11.7	2.2
2	37	23	5.47	25	9.17	11.9	2.3
3	37	23	2.5	25	14.48	15.9	6.8
4	37	23	7.49	25	37.14	13.9	5.1
5	37	23	2.18	25	11.62	16.6	8.5
6	37	23	9.31	25	31.49	11.6	2.2
7	37	23	12.16	25	24.85	13.5	2.6
8	37	23	22.86	25	24.12	12.8	3.1
9	37	29	64.14	31	79.18	65.1	36.9
10	37	31	72.87	33	127	37.1	13.6
11	37	23	1.39	25	18.54	13.2	3.2
12	37	31	12.34	33	3.07	16.4	6
13	37	23	1.68	25	1.54	27.8	10.2
14	37	23	23.2	25	13.77	7.9	3.4
15	37	23	4.06	25	2.85	16.8	0.4
16	37	31	15.35	33	28.61	21.9	9.4
17	37	31	48.63	33	44.17	37.1	13.7
18	37	23	1.13	25	0.78	12.1	2.3
19	37	23	5.88	25	14.11	20.5	5
20	37	31	30.61	33	14.19	30.2	11.1
21	37	23	8.85	25	9.77	13	2.5
22	37	31	32.73	33	12.66	11.8	2.2
23	37	23	22.8	25	60.4	27.8	10.2
Mínimo Riesgo							
24	37	31	69.19	33	9.72	16.3	7
25	37	23	9.21	25	25.28	13.3	3.2
26	37	31	27.65	33	36.22	31.7	13.6
27	37	47	11	49	6.83	15.6	0
28	37	23	0.2	25	0.68	20.5	5
29	37	31	7.2	33	7.81	16.6	7.1
30	37	23	13.28	25	24.99	18.1	7.2

Fuente: Ficha de Recolección de Datos De Pacientes

* El horario corresponde luego de iniciado el tratamiento con Vancomicina

ANEXO No. 6A

DATOS GENERALES POR PACIENTE OBTENIDOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN

Duración típica del tratamiento con vancomicina: 9-14 días

PACIENTE No.	SEXO	EDAD (días)	PESO (Kg)	TALLA (cm)	SUPERFICIE CORPORAL	Dosis (mg)	Frecuencia	Vía de Administración	Nivel de Creatinina en el inicio del tratamiento (mg/dL)
Alto Riesgo									
1	M	20	1.82	40	0.13	18	cada 12 horas	IV	0.2
2	M	73	1.59	43	0.13	16	cada 12 horas	IV	0.16
3	F	30	1.6	43	0.13	16	cada 8 horas	IV	0.49
4	M	30	1	38	0.10	10	cada 8 horas	IV	0.35
5	M	30	3.41	49	0.20	35	cada 6 horas	IV	0.26
6	M	36	1.53	47	0.14	15	cada 12 horas	IV	0.39
7	M	20	0.7	40	0.09	8	cada 12 horas	IV	0.89
8	F	15	2.27	47	0.17	22	cada 12 horas	IV	0.42
9	F	20	1.3	41	0.12	45	cada 6 horas	IV	0.57
10	M	20	3	48	0.19	80	cada 8 horas	IV	0.21
11	F	8	2.5	46	0.17	25	cada 12 horas	IV	0.02
12	M	10	1.36	41	0.12	16	cada 8 horas	IV	0.12
13	M	12	3.1	53	0.21	62	cada 8 horas	IV	0.22
14	F	8	2	45	0.15	10	cada 8 horas	IV	0.4
15	M	10	1.3	35	0.11	21	cada 24 horas	IV	0.48
16	F	14	1.45	42	0.13	20	cada 8 horas	IV	0.4
17	M	38	0.75	39	0.09	20	cada 8 horas	IV	0.39
18	M	16	1.47	41	0.12	15	cada 12 horas	IV	0.2
19	F	23	0.9	21	0.06	14	cada 12 horas	IV	0.4
20	M	3	0.69	41	0.09	15	cada 8 horas	IV	0.2
21	M	11	1.82	47	0.15	20	cada 12 horas	IV	0.64
22	M	8	2.4	47	0.17	24	cada 12 horas	IV	0.76
23	M	10	0.9	37.5	0.09	18	cada 8 horas	IV	0.3
Mínimo Riesgo									
24	F	3	1.36	36	0.11	14	cada 8 horas	IV	0.29
25	F	10	0.79	37	0.09	8	cada 12 horas	IV	0.57
26	F	3	1.25	38	0.11	25	cada 8 horas	IV	0.97
27	F	5	0.9	37	0.09	13	cada 48 horas	IV	0.79
28	F	6	0.9	37	0.09	14	cada 12 horas	IV	0.29
29	F	12	1.53	41	0.13	16	cada 8 horas	IV	0.18
30	M	20	1.36	40	0.12	14	cada 12 horas	IV	1.79

Fuente: Ficha de Recolección de Datos De Pacientes