

2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

CARRERA DE POSGRADO

ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA MÉDICA



Determinación de niveles de vancocinemia en pacientes internados en sala general de un hospital de tercer nivel

HOSPITAL PROVINCIAL DE ROSARIO

SERVICIO DE CLÍNICA MÉDICA



AUTOR: Pérez Daniela Magalí

TUTOR: Rodríguez María Soledad



1. ABREVIATURAS	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. OBJETIVOS	6
4. MATERIAL Y MÉTODO	7
I. Tipo de estudio	7
II. Criterios de inclusión	7
III. Criterios de exclusión	7
IV. Variables	7
V. Intervenciones	8
5. DEFINICIONES	9
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
7. RESULTADOS	13
I. Reclutamiento y muestra	13
II. Características demográficas	13
III. Características clínicas	14
IV. Características analíticas	14
V. Tratamiento con vancomicina	15
VI. Características microbiológicas	18
VII. Motivo de finalización del tratamiento con vancomicina	22
VIII. Evolución	23
IX. Estadística analítica	23

8. DISCUSIÓN	26
I. Vancocinemia	26
II. ¿Por qué la vancocinemia deseada es entre 15 y 20 ug/ml?	28
III. ¿Por qué no se alcanza la vancocinemia deseada?	29
IV. Negativización de hemocultivos de control a pesar de una vancocinemia subóptima	31
V. Insuficiencia renal aguda	31
VI. ¿Dosaje de vancocinemia a todos los pacientes?	32
VII. ¿Dosis de carga a todos los pacientes?	33
VIII. ¿Vancomicina a todas las bacteriemias por SAMR?	34
9. CONCLUSIONES	36
10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	37
11. BIBLIOGRAFÍA	38
12. ANEXOS	43
I. Consentimiento informado	43
II. Ficha de recolección de datos	44

1. ABREVIATURAS

ABC_{24h}: área bajo la curva a lo largo de 24 hs

ATB: Antibiótico

CC: Coprocultivo

CEMAR: Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario

CIM: Concentración Inhibitoria Mínima

CL: Cultivo de lesión

CVF: Capacidad Vital Forzada

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FIH: Fiebre intrahospitalaria

FR: Factores de riesgo

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HC: Hemocultivos

HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva

IDSA: Infectious Diseases Society of América

IMC: Índice de Masa Corporal

MR: Muestra respiratoria

NAC: Neumonía aguda de la comunidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

PC: Punta de catéter

SADI: Sociedad Argentina de Infectología

SAMS: Staphylococcus aureus sensible a meticilina

SAMR: Staphylococcus aureus resistente a meticilina

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TAD: Tensión arterial diastólica

TAS: Tensión arterial sistólica

TMS: Trimetoprima-sulfametoxazol

UC: Urocultivo

UTI: Unidad de Terapia Intensiva

VEF1: Volumen Espiratorio forzado en el primer segundo

2. INTRODUCCIÓN

En el año 1950, con pocas opciones disponibles para el tratamiento de las infecciones por estafilococos resistentes a la penicilina, Eli Lilly y su grupo de trabajo inició un programa destinado a descubrir los antibióticos con actividad contra estos patógenos. En 1952, un misionero en Borneo envió una muestra de tierra a su amigo, el Dr. Kornfield, un químico orgánico. Un organismo aislado de esa muestra (*Streptomyces orientalis*) producía una sustancia, el "compuesto 05865", que era activo contra la mayoría de los microorganismos grampositivos, incluyendo los estafilococos resistentes a la penicilina. Algunos organismos anaerobios, incluyendo clostridios, eran también susceptibles al compuesto. Los experimentos con animales sugirieron que el compuesto 05865 podría ser seguro y eficaz en los seres humanos. Sin embargo, antes de que se iniciaran los ensayos clínicos, el compuesto, llamado "barro de Mississippi", debido a su color marrón, necesitaba ser purificado. La resultante droga, que fue nombrada "vancomicina" (de la palabra "vanquish" o "Vencer"), se puso a disposición para los ensayos clínicos. En 1958, la FDA aprobó el uso de la vancomicina. Sin embargo, la meticilina, la primera penicilina semisintética, fue también aprobada en 1958, seguido poco después por la cefalotina. Esto generó que la vancomicina cayera en desuso, remplazada por antibióticos que se consideraban menos tóxicos e igual o más eficaces ⁽¹⁾.

A principios de la década de 1980, y en las dos décadas posteriores, hubo un aumento dramático en el uso de la vancomicina. Dos eventos fueron los principales responsables de este resurgimiento. El primero fue el advenimiento de enterocolitis pseudomembranosa y el segundo fue la aparición generalizada de patógenos resistentes, en particular el *staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) ⁽¹⁾.

Las infecciones por SAMR han experimentado importantes cambios en los últimos años: incremento de la frecuencia de cepas resistentes a meticilina en infecciones nosocomiales; aparición de cepas de SAMR adquiridas en la comunidad (en España, entre 1993 y 2003 la tasa de aislados de SAMR de la comunidad pasó del 7 al 28%) y el reconocimiento de la importancia que tiene el valor de la concentración inhibitoria

mínima (CIM) de vancomicina en el pronóstico de la infección por SAMR ⁽²⁾. En un estudio se observó un aumento gradual de los valores de CIM de vancomicina en las cepas de SAMR. En el año 2001 la CIM era superior a 1 mg/l en el 6,5% de las cepas de SAMR, en el 2004 pasó a un 21% y en el 2006 a un 31% ⁽³⁾.

Todo esto condiciona la elección del tratamiento antibiótico, la potencial gravedad de la infección por SAMR tratada de forma incorrecta o tardía y el riesgo de incrementar las resistencias cuando se emplean pautas de tratamiento subóptimas ^(2,4). Es importante optimizar la eficacia del tratamiento antibiótico principalmente en las primeras 24-48 hs, sobre todo en caso de infección grave ⁽⁵⁾.

En el paciente séptico, la respuesta inflamatoria sistémica, la frecuente disminución de la concentración de albúmina y la administración de líquidos con las maniobras de reanimación, aumentan sustancialmente el volumen de distribución de los antibióticos que difunden en este espacio, como la vancomicina ⁽⁶⁾.

Estos cambios determinan que la concentración sérica alcanzada con las dosis iniciales de vancomicina sea escasamente predecible. Se hace necesario, por tanto, monitorizar la concentración sérica de vancomicina en nuestros pacientes, inmediatamente antes de administrar la 4ª dosis y ajustar las dosis siguientes para obtener los valores deseados en el valle de 15-20 mg/l, a modo de lograr niveles óptimos de eficacia terapéutica, previniendo a su vez la aparición de efectos adversos ^(2,7,8).

En nuestro hospital, al igual que lo expresado en la literatura, las infecciones por gérmenes resistentes son cada vez más frecuentes, tanto intrahospitalarias como adquiridas en la comunidad. Por tanto, la vancomicina es un antibiótico de uso muy frecuente en nuestro servicio de clínica médica, antibiótico que, por lo mencionado previamente, requiere monitoreo de sus concentraciones séricas. En la literatura se encuentran trabajos recientes sobre monitoreo de las concentraciones séricas de vancomicina, pero en su mayoría son llevados a cabo en poblaciones pediátricas o en pacientes adultos que requieren cuidados críticos.

En base a lo anteriormente expuesto consideramos de utilidad realizar un estudio que nos permita evaluar que concentraciones séricas de vancomicina se logran en nuestra

población (correspondiente a una población adulta que no requiere cuidados críticos) y en consecuencia que tipo de tratamiento estamos brindando a nuestros pacientes.

3. OBJETIVOS

PRIMARIO:

- ✓ Conocer las concentraciones séricas de vancomicina alcanzadas en la población de pacientes adultos internados en sala general que recibieron tratamiento con este antibiótico.

SECUNDARIOS:

- ✓ Identificar el porcentaje de pacientes ingresados al servicio de clínica Médica que requirieron tratamiento con vancomicina.
- ✓ Conocer las características demográficas, clínicas y epidemiológicas del grupo de pacientes que requirió tratamiento con vancomicina.
- ✓ Evaluar en qué porcentaje de pacientes se logró alcanzar los valores de vancocinemia deseados y cuantos requirieron ajuste de dosis.
- ✓ Evaluar la aparición de insuficiencia renal y en qué momento del tratamiento se presentó.
- ✓ Determinar en el grupo de pacientes tratados con vancomicina, los rescates bacteriológicos obtenidos.
- ✓ Definir si existe asociación entre características demográficas, clínicas, epidemiológicas y la falta de logro de valores de vancocinemia deseados.
- ✓ Analizar respuesta al tratamiento con vancomicina (negativización de cultivos de control) y su correlación con los valores de vancocinemia.

4. MATERIAL Y MÉTODO

I. Tipo de estudio

Estudio descriptivo, observacional, de corte transversal. Se llevó a cabo en el servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, desde mayo de 2015 a mayo de 2016, habiendo sido aprobado previamente por el Comité de Docencia y el Comité de Ética del hospital.

II. Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos los pacientes, mayores de 18 años, de ambos sexos, que se encontraban cursando internación por cualquier motivo en sala general del Hospital Provincial, a cargo del servicio de Clínica Médica o que hayan sido evaluados por interconsulta, que hayan requerido, en algún momento de la internación, tratamiento con vancomicina. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes que participaron del estudio (ver anexo I).

III. Criterios de exclusión

Se excluyeron del análisis aquellos pacientes que presentaron insuficiencia renal previa al inicio del tratamiento con vancomicina y a todos los pacientes que no cumplieron con las condiciones correctas de intervención (peso real para el cálculo de dosis, dosis de carga, toma de muestra en el valle de la 3° dosis).

IV. Variables

Se registraron las siguientes variables:

- Edad
- Sexo
- Peso real
- Antecedentes personales (diabetes, hipertensión, obesidad, hepatopatía, EPOC, ICC, tabaquismo, etilismo, presencia de neoplasia, HIV)
- Motivo de ingreso al hospital

- Motivo de inicio de tratamiento con vancomicina
- Dosis utilizada (calculada por peso)
- Vancocinemia
- Presencia de falla renal durante el tratamiento
- Cultivos (urocultivo, hemocultivo, cultivo de lesión u otros)
- Rescates bacteriológicos
- Negativización de cultivos de control
- Datos de laboratorio al inicio del tratamiento (hematocrito, hemoglobina, glóbulos blancos, creatininemia, albuminemia, potasemia y pH urinario)
- Parámetros hemodinámicos al inicio del tratamiento (Frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, temperatura, diuresis)
- Presencia de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
- Presencia de volumen de distribución elevado
- Duración del tratamiento con vancomicina
- Motivo de finalización del tratamiento con vancomicina
- Destino del paciente (alta, óbito, derivación a unidad crítica, derivación a otro nosocomio)

V. Intervenciones

Primeramente, se identificaron dentro de los pacientes que estaban a cargo el servicio de Clínica Médica aquellos que requirieron, según criterio del médico tratante, comenzar tratamiento con vancomicina.

A cada paciente en estudio se le confeccionó una ficha de recolección de datos (ver anexo II), recabando datos personales, antecedentes patológicos, hábitos, peso real, motivo del inicio de la terapia con vancomicina, parámetros hemodinámicos y de laboratorio al momento de iniciar tratamiento.

Así mismo, se tomaron los correspondientes cultivos previo a la primera dosis del antibiótico. El antibiótico se administró en infusión continua durante 3 horas, a intervalos de 12 hs, dosis calculada por peso. Se realizó dosaje de vancocinemia a todos los pacientes en el valle de la tercera dosis, al inicio del tratamiento y siempre que se realizó cambio de dosis.

Se hizo seguimiento de los cultivos tomados para identificar los rescates bacteriológicos y de la función renal para determinar presencia de falla durante el tratamiento con vancomicina.

El seguimiento continuó hasta alcanzar uno de los cuatro puntos posibles de terminación del estudio: fallecimiento durante la internación, derivación, alta voluntaria o alta médica por recuperación.

5. DEFINICIONES

Diabetes mellitus: bajo dicha definición se incluyeron pacientes que cumplieron UNO de los siguientes criterios ⁽⁹⁾:

-Presencia de HbA 1c mayor de 6.5%.

-Presencia de síntomas cardinales de diabetes (pérdida de peso de origen desconocido, polidipsia y poliuria) más valores de glicemias plasmáticas, obtenidas al azar, mayores o iguales a 200 mg/dl.

-Glucemia plasmática en ayunas (al menos durante 8 horas) mayor o igual a 126 mg/dl, confirmada con 2 determinaciones.

-Prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada (glucemia mayor o igual a 200 mg/dl) a las 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 gr de glucosa.

Hipertensión arterial: se consideró hipertenso a aquellos pacientes que presentaron cifras iguales o mayores a 140/90 en dos o más determinaciones ⁽¹⁰⁾ o que se encontraban en tratamiento con medicación antihipertensiva.

Sobrepeso/obesidad: según la OMS, el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Para identificarlo se utiliza el índice de masa corporal (IMC) (kg/m²). Un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso. Un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.

Hepatopatía crónica: incluyó pacientes con hallazgos imagenológicos y parámetros analíticos compatibles que persisten más de 6 meses ⁽¹¹⁾:

-imagenológicos: hígado disminuido de tamaño, con bordes nodulares y signos de hipertensión portal.

-analíticos: hipoalbuminemia, descenso del valor de colinesterasa, prolongación del tiempo de protrombina.

Enfermedad pulmonar crónica obstructiva: según la guía GOLD ⁽¹²⁾, la cual basa el diagnóstico en la realización de una espirometría que evidencie un trastorno ventilatorio obstructivo definido por un Índice de Tiffeneau (VEF1/ CVF) menor a 0.7 y descenso de VEF1 acorde a la severidad de la obstrucción.

Insuficiencia cardiaca congestiva: siguiendo los criterios de Framingham, a saber:

-Criterios Mayores: disnea paroxística nocturna, ortopnea, ingurgitación yugular, rales crepitantes, tercer ruido, PVC >16 cm de agua y tiempo de circulación > 25 segundos.

-Criterios Menores: edemas en los tobillos, tos nocturna, disnea de esfuerzo, hepatomegalia, derrame pleural, capacidad vital disminuida (1/3 del teórico) y taquicardia.

Se deben tener dos criterios mayores o uno mayor y dos menores para efectuar el diagnóstico.

Tabaquismo: según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno.

Etilismo: siguiendo la OMS, tres o más de las siguientes manifestaciones deben haber estado presentes durante al menos un mes o si han durado menos de un mes, deben haber aparecido juntas de forma repetida en algún período de 12 meses para definir alcoholismo:

-Deseo intenso o vivencia de una compulsión a consumir alcohol.

-Disminución de la capacidad para controlar el consumo de alcohol, unas veces para controlar el inicio del consumo y otras para poder terminarlo o para controlar la cantidad consumida.

-Síntomas somáticos de un síndrome de abstinencia cuando el consumo de alcohol se reduzca o cese, cuando se confirme por: el síndrome de abstinencia característico del alcohol o el consumo de la misma sustancia (o una muy próxima) con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

-Tolerancia, de tal manera que se requiere un aumento progresivo de la dosis de alcohol para conseguir los mismos efectos que originalmente producían dosis más bajas.

-Abandono progresivo de otras fuentes de placer o diversiones, a causa del consumo de alcohol, aumento del tiempo necesario para obtener o ingerir el alcohol o para recuperarse de sus efectos.

-Persistencia en el consumo de alcohol a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales, tal y como se evidencia por el consumo continuado una vez que el individuo es consciente o era de esperar que lo fuera, de la naturaleza y extensión del daño.

Presencia de neoplasia: el paciente debe contar en todos los casos con un diagnóstico histopatológico.

Infección por HIV: determinado por una prueba Elisa de 4° generación positiva y confirmada por Western Blot en suero o plasma ⁽¹³⁾.

Dosis de vancomicina: se utilizó una dosis de carga de 30 mg/kg y luego una dosis de mantenimiento de 15 mg/kg administrada en infusión continua durante 3 horas, con un intervalo de 12 hs ⁽⁸⁾.

Vancocinemia: para el dosaje de vancomicina en sangre se utilizó una muestra de sangre arterial o venosa, de 5 ml, que se dispone en tubo seco. Las muestras fueron derivadas para su análisis al Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario "M. H. Zuasnábar" (CEMAR) donde se utiliza la técnica de quimioluminiscencia. La unidad de medida es microgramos/ml. El intervalo de vancocinemia esperado es 15 a 20 microgramos/ml ⁽⁸⁾.

Negativización de cultivos de control: ausencia de desarrollo bacteriano en cultivos tomados a las 48-96 hs del inicio del tratamiento antibiótico dirigido ⁽¹⁴⁾, en un paciente que presenta previo al inicio del tratamiento antibiótico, cultivos con desarrollo bacteriano.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): reacción inflamatoria generalizada tanto de causa infecciosa como por otros procesos. Se manifiesta con dos o más de los siguientes signos ⁽¹⁵⁾: temperatura central superior a 38° C o inferior a 36° C; frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ inferior a 32 mm Hg; y recuento leucocitario con más de 12 x 10⁹/L o menos de 4 x 10⁹/L o fórmula con más del 10% de formas jóvenes.

Volumen de distribución: El volumen de distribución relaciona la cantidad de medicamento en el organismo con la concentración que tiene en sangre o plasma, según el líquido que se mida. Dicho volumen no necesariamente se refiere a un volumen fisiológico identificable, sino sólo al volumen de líquido que se requeriría para contener todo el fármaco en el cuerpo a las mismas concentraciones en que está presente en sangre o plasma. El volumen de distribución de los fármacos difiere según la edad del paciente, el sexo, la composición corporal y la presencia de alguna enfermedad. ⁽¹⁶⁾

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron utilizando el programa SPSS. Los datos cualitativos se presentaron en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. La diferencia entre proporciones se evaluó mediante la prueba de la probabilidad exacta de Fisher o prueba Chi-cuadrado, según corresponda. Los datos cuantitativos se presentaron por medio de promedios y desvío estándar. En la comparación de datos cuantitativos entre dos grupos se utilizó la prueba t de Student. Se consideraron significativas aquellas pruebas en las que el valor p fue inferior a 0,05.

7. RESULTADOS

I. Reclutamiento y muestra

De mayo de 2015 a mayo de 2016 ingresaron a cargo del servicio de Clínica Médica un total de 907 pacientes, valor obtenido de la base de datos de dicho servicio. Durante este período se inició tratamiento con Vancomicina en 70 pacientes lo que corresponde al 7,7%. De los 70 pacientes que iniciaron vancomicina el 57% fueron excluidos (n=40).

Los motivos de exclusión fueron los siguientes, en orden de frecuencia:

1. No se tomó muestra para dosaje de vancocinemia= 15 (37,5%)
2. Suspende vancomicina antes del valle de la 3° dosis= 8 (20%)
3. Insuficiencia renal crónica= 8 (20%)
4. Se toma muestra luego del valle de la 3° dosis= 3 (7,5%)
5. No realizó dosis de carga= 2 (5%)
6. Suspende vancomicina por reacción alérgica= 1 (2,5%)
7. Paciente derivado antes de la toma de muestra= 1 (2,5%)
8. Paciente fallece antes de la toma de muestra= 1 (2,5%)
9. No es posible pesar al paciente para cálculo de dosis= 1 (2,5%)

Finalmente, la muestra quedó constituida por un total de 30 pacientes que representan un 43% de los pacientes que iniciaron tratamiento con vancomicina y un 3,3% de los ingresos ocurridos.

II. Características demográficas

La n total de la muestra comprendió 30 pacientes, de los cuales 22 (73,3%) resultaron hombres y 8 (26,7%) resultaron mujeres.

La edad promedio fue de $44,5 \pm 13,5$ años (máx. 67; mín. 21).

Al respecto de los antecedentes patológicos presentados al ingreso, se observó: neoplasia 12 (40%), diabetes mellitus 7 (23,3%), hipertensión arterial 6 (20%), obesidad 2 (6,7%) y VIH 2 (6,7%); ningún paciente presentó antecedente de hepatopatía crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica ni insuficiencia cardiaca.

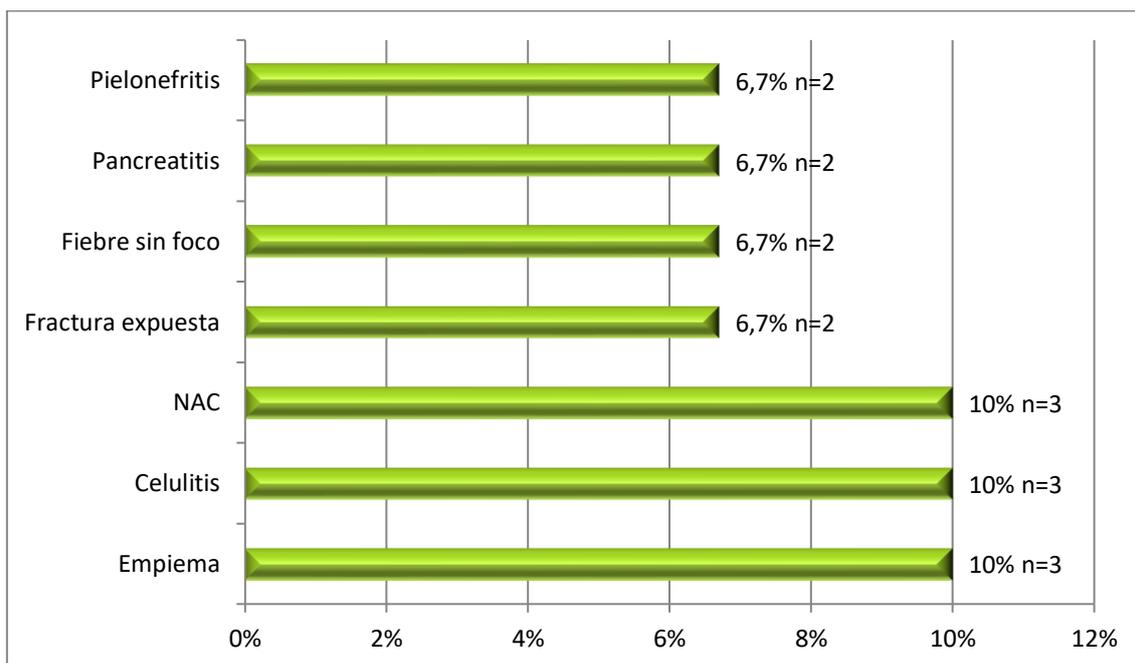
En relación a los hábitos presentados por los pacientes, se describe tabaquismo en 16 (53,3%) y etilismo en 4 (13,3%).

En referencia al peso de los pacientes, el peso promedio fue de $74,8 \pm 38$ kg (máx. 250; mín. 45).

III. Características clínicas

En el siguiente gráfico se describen los motivos de ingreso más frecuentes.

Gráfico n° 1: Motivos de ingreso hospitalario más frecuentes



Del total de la muestra, 22 pacientes (73%) presentaron síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al momento de la indicación de la vancomicina. De estos, solo 2 (9%) presentaron requerimiento de cuidados en terapia intensiva.

IV. Características analíticas

Se obtuvieron parámetros de analítica sanguínea en los 30 pacientes al inicio del tratamiento con vancomicina. El pH urinario se determinó en 18 pacientes.

En la siguiente tabla se describen los valores de las variables analíticas evaluadas.

Tabla n° 1: Variables analíticas analizadas

	Media	DS	Max	Min
Hematocrito	29,2	6,5	45	15
Hemoglobina	9,4	2	13,5	5
Glóbulos blancos	26316	69695,8	391.000	300
Creatininemia	0,8	0,2	1,1	0,4
Albuminemia	2,2	0,4	3,1	1,3
Potasemia	3,9	0,6	5,2	2,8
pHurinario	6	0,8	7	5

Si tomamos como valores normales de hemoglobina para el hombre $16 \text{ g/dl} \pm 2$ y para la mujer $14 \text{ g/dl} \pm 2$, el 96,6% de los pacientes presentó anemia al inicio de tratamiento con vancomicina. En relación a los glóbulos blancos, si consideramos valores normales entre 4.500 y $11.500/\text{mm}^3$, el 56,6% ($n= 17$) presentó leucocitosis y el 16,6% ($n= 5$) presentó leucopenia.

Con respecto al valor de albuminemia, considerando valores normales entre $3,5$ y $4,8 \text{ g/dl}$, el 100% de los pacientes presentó hipoalbuminemia.

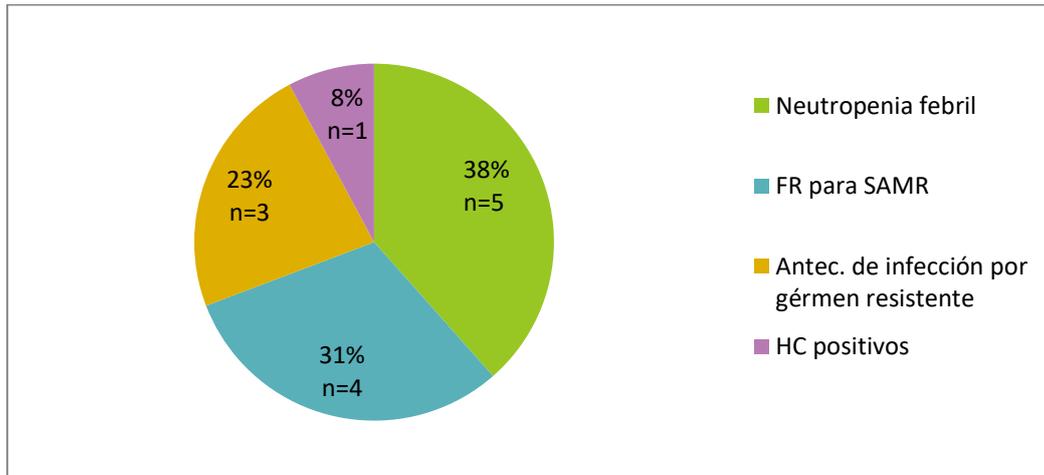
V. Tratamiento con vancomicina

a. Indicación de tratamiento

De los 30 pacientes que iniciaron tratamiento con vancomicina, el 43,3% ($n= 13$) recibieron la indicación desde el ingreso y el 56,7% ($n= 17$) iniciaron vancomicina durante su internación.

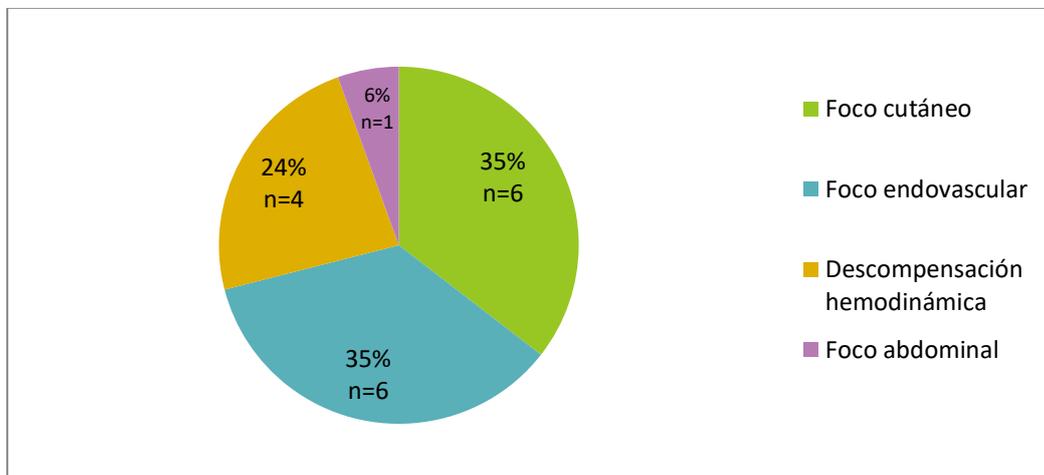
En relación a los 13 pacientes a los cuales se les indicó vancomicina al momento de su ingreso hospitalario, se grafica a continuación los motivos por los cuales se decidió realizar cobertura de un foco de la comunidad con dicho antibiótico.

Gráfico n° 2: Motivos de inicio de tratamiento con vancomicina en foco de la comunidad



Por otra parte, en referencia a los 17 pacientes a los que se les indicó vancomicina durante su estadía hospitalaria, los motivos de indicación de inicio de tratamiento con dicho antibiótico fueron los siguientes.

Gráfico n° 3: Motivos de inicio de tratamiento con vancomicina en foco intrahospitalario



b. Dosis utilizadas

En relación a la dosis de carga utilizada, el promedio de dosis fue de $1,9 \pm 0,3$ g. (máx. 3,5; mín. 1).

En relación a la dosis de mantenimiento utilizada, el promedio de dosis fue de $1,3 \pm 0,2$ g. (máx. 2; mín. 1).

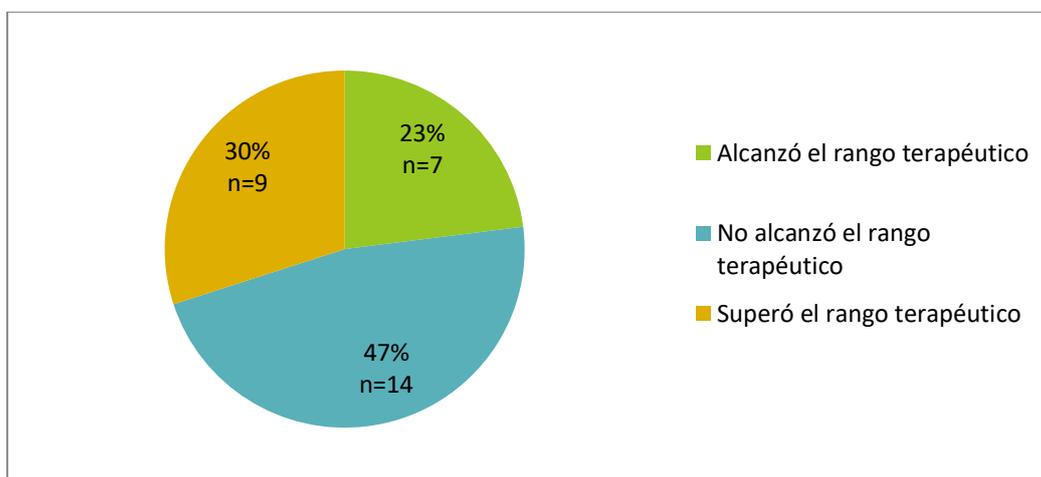
c. Niveles de vancocinemia

En referencia a los niveles de vancocinemia hallados en la muestra, se obtuvo un valor promedio de $19,8 \pm 17,2$ microgramos/ml. (máx. 71,4; mín. 3,5).

d. Rango terapéutico

Se grafica a continuación el porcentaje de pacientes que: alcanzó el rango terapéutico adecuado (entre 15 y 20 microgramos/ml); superó el rango terapéutico y no alcanzó dicho rango.

Gráfico n° 4: Porcentaje de pacientes que alcanzó, superó o no alcanzó el rango terapéutico deseado



Entre el grupo de pacientes con valor de vancocinemia <15 microgramos/ml ($n=14$), 5 pacientes (35,7%) recibieron reajuste de dosis. Tras esta modificación: solo 1 alcanzó el rango esperado, mientras que 3 continuaron fuera del rango esperado y 1 superó al mismo. A los 9 pacientes restantes se les rotó el antibiótico al obtener los resultados de los rescates microbiológicos.

Los pacientes con rango de vancocinemia >20 microgramos/ml ($n=9$), no recibieron reajuste de dosis.

e. Duración del tratamiento

En promedio, la duración del tratamiento con vancomicina fue de $6,6 \pm 4,2$ días (máx. 14; mín. 2).

f. Aparición de insuficiencia renal

De los 30 pacientes solo 1 (3,3%) presentó insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con vancomicina. El evento se presentó al tercer día de tratamiento con dicho antibiótico (de todas maneras suspende a las 72 hs de tratamiento por falta de rescate bacteriológico). La vancocinemia de este paciente fue de 22,6 microgramos/ml (superior al rango terapéutico esperado).

VI. Características microbiológicas

A continuación se describen los cultivos obtenidos, los rescates microbiológicos, la sensibilidad antibiótica, la vancocinemia alcanzada en cada caso y evolución.

a. Urocultivo

Se tomaron urocultivos al 40% de los pacientes (n=12), de los cuales el 83% resultaron negativos (n= 10). Se describen en la siguiente tabla, los cultivos positivos (n= 2).

Tabla n° 2: Datos de los urocultivos positivos

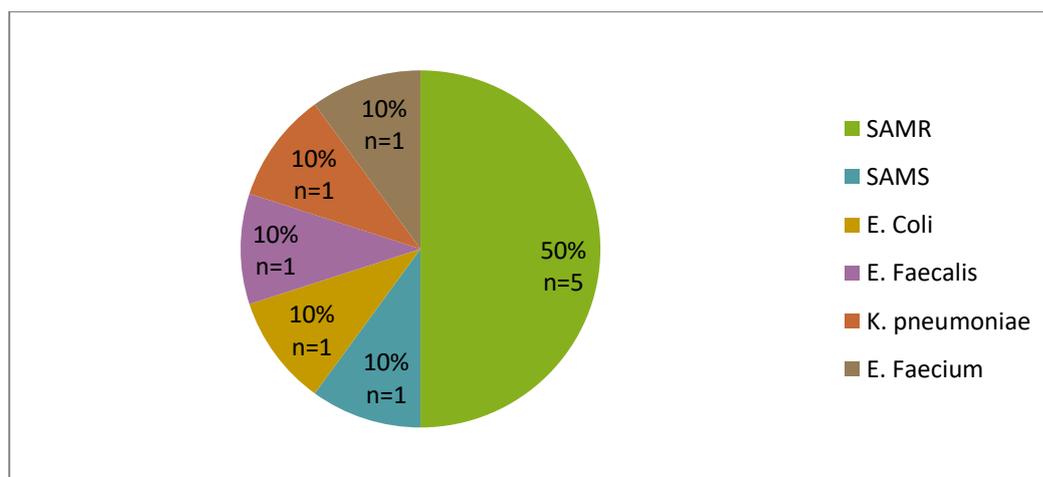
	Rescate microbiológico	Sensibilidad antibiótica	Vancocinemia (microgramos/ml)	Evolución	Cultivo de control
1	E. Coli	Sensible a todo	6,5		
2	E. faecium	Solo sensible a linezolid y vancomicina	25,1	Completó 14 días de tratamiento	Negativo

b. Hemocultivo

Se tomaron hemocultivos en el 93,3% de los casos (n=28), de los cuales el 64,3% resultaron negativos (n= 18).

De los 10 casos de hemocultivos positivos (35,7%), en el 50% se obtuvo rescate SAMR.

Gráfico n° 5: Rescates microbiológicos obtenidos en los hemocultivos



Se describen en la siguiente tabla, los hemocultivos positivos.

Tabla n° 3: Datos de los hemocultivos positivos

	Rescate microbiológico	Sensibilidad antibiótica	Vancocinemia (microgramos/ml)	Evolución	Cultivo de control
1	SAMR	Sensible a TMS	4,4	Rota ATB	Negativo
2	SAMR	Sensible a TMS	3,8	Rota ATB	Negativo
3	SAMR	Sensible a TMS	3,5	Rota ATB	Negativo
4	SAMR	Sensible a TMS	4,2	Rota ATB	Negativo
5	SAMR	Sensible a TMS	9,8	Rota ATB	No se toma
6	SAMS	Sensible a todo	12,9	Rota ATB	Negativo
7	E. Coli	Sensible a todo	8,6	Rota ATB	No se toma
8	E. Faecalis	Sensible a todo	13,1	Rota ATB	Negativo
9	K. pneumoniae	Sensible a todo	25	Rota ATB	No se toma
10	E. Faecium	Solo sensible a linezolid y vancomicina	1° muestra: 6,5 2° muestra: 9,5	Completó 14 días de tratamiento	Negativo

Con respecto a los 5 casos donde se obtuvo como rescate un SAMR, todos suspendieron vancomicina por sensibilidad antibiótica a TMS alrededor del 4° día de tratamiento, todos negativizaron los hemocultivos de control y ninguno alcanzó la vancocinemia adecuada.

c. Hemocultivo de control

De los 10 casos de hemocultivos positivos, se tomaron hemocultivos de control a 7 (70%). El 100% fueron negativos.

d. Cultivo de lesión

Se tomó cultivo de lesión al 50% de los pacientes (n=15). Se obtuvieron rescates en el 73,3% de las muestras (n= 11).

Se describen en la siguiente tabla, los cultivos de lesión positivos.

Tabla n° 4: Datos de los cultivos de lesión positivos

	Rescate microbiológico	Sensibilidad antibiótica	Vancocinemia (microgramos/ml)	Evolución	Cultivo de control
1	SAMR	Sensible a TMS	4,4	Rota ATB	No se toma
2	SAMR	Sensible a TMS	3,8	Rota ATB	No se toma
3	SAMR	Sensible a TMS	3,5	Rota ATB	No se toma
4	SAMR	Sensible a TMS	4,2	Rota ATB	No se toma
5	SAMS	Sensible a todo	46,3	Rota ATB	No se toma
6	SAMS	Sensible a todo	20,6	Rota ATB	No se toma
7	A. baumani	Solo sensible a colistin	3,8	Rota ATB	No se toma
8	A. baumani	Solo sensible a colistin	14	Rota ATB	No se toma
9	E. faecalis	Sensible a todo	13,1	Rota ATB	No se toma
10	E. faecium	Resistente a vancomicina	10,6	Rota ATB	No se toma
11	K. pneumoniae	Sensible a todo	25	Rota ATB	No se toma

Con respecto a la vancocinemia, de los 11 pacientes que obtuvieron algún rescate en los cultivos de lesión, solo 1 logró el valor adecuado, 8 pacientes (73%) no alcanzaron el valor y 2 casos superaron el rango esperado. De todas maneras, ningún caso de los descriptos requería tratamiento con vancomicina ya que hubo que rotar el antibiótico en todos los casos por sensibilidad antibiótica.

e. Punta de catéter

Se tomó cultivo de punta de catéter en 5 casos (16,7%). Se obtuvieron rescates en el 40% de las muestras (n= 2).

Se describen en la siguiente tabla, los cultivos de punta de catéter positivos.

Tabla n° 5: Datos de los cultivos de punta de catéter positivos

	Rescate microbiológico	Sensibilidad antibiótica	Vancocinemia (microgramos/ml)	Evolución	Cultivo de control
1	Cándida Glabrata	No corresponde	16,5	Sigue con Vancomicina por cuadro clínico y obita	No se toma
2	E. Coli	Sensible a todo	8,6	Rota ATB	No se toma

f. Muestra respiratoria

Se toman 2 muestras respiratorias (6,6%). Se obtiene rescate en el 100% de las muestras.

Se describen en la siguiente tabla, los cultivos de muestra respiratoria positivos.

Tabla n° 6: Datos de los cultivos de muestra respiratoria positivos

	Rescate microbiológico	Sensibilidad antibiótica	Vancocinemia (microgramos/ml)	Evolución	Cultivo de control
1	K. pneumoniae	Sensible a todo	67,8	Rota ATB	No se toma
2	Neumococo	Sensible a todo	30,9	Rota ATB	No se toma

g. Coprocultivo

Se toman 2 muestras para coprocultivo (6,6%). Ambos cierran negativos.

h. Rescate a SAMR

Se tomaron en total 71 muestras (UC 12/ HC 28/ HC control 7/ CL 15/ PC 5/ CC 2/ R 2). Se obtuvieron 9 muestras positivas a SAMR (12,6%), en 5 muestras de hemocultivos y en 4 muestras de cultivo de lesión (correspondientes a 5 casos).

Sólo el 17,8% de los hemocultivos tomados fueron positivos a SAMR.

Ningún rescate a SAMR fue sólo sensible a vancomicina.

i. Rescate solo sensible a vancomicina

Se presentaron 2 casos con rescate solo sensible a vancomicina. Es decir, solo 2 pacientes (6,7%) de los 30 que iniciaron vancomicina requirieron dicho antibiótico.

Caso 1: Urocultivo positivo a E. Faecium. Se logra una vancocinemia de 25,1 (superior a la deseada). Completa 14 días de tratamiento antibiótico. Negativiza urocultivo de control.

Caso 2: Hemocultivo positivo a E. Faecium. No se logra la vancocinemia adecuada a pesar del ajuste de dosis (1° vancocinemia: 6,5 mg/ml y 2° vancocinemia: 9,5 mg/ml). Completa 14 días de tratamiento antibiótico. Negativiza hemocultivos de control.

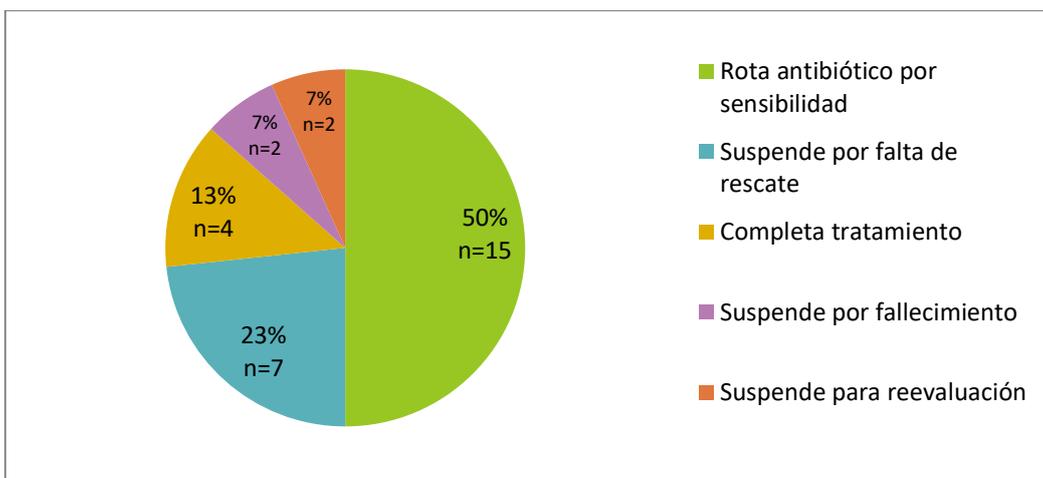
j. Rescate resistente a vancomicina

Se obtiene 1 solo rescate resistente a vancomicina. Corresponde a un cultivo de lesión con rescate a E. Faecium (con hemocultivos negativos). Se rota tratamiento antibiótico a Linezolid.

VII. Motivo de finalización del tratamiento con vancomicina

En el siguiente gráfico se describen los motivos de finalización del tratamiento con vancomicina.

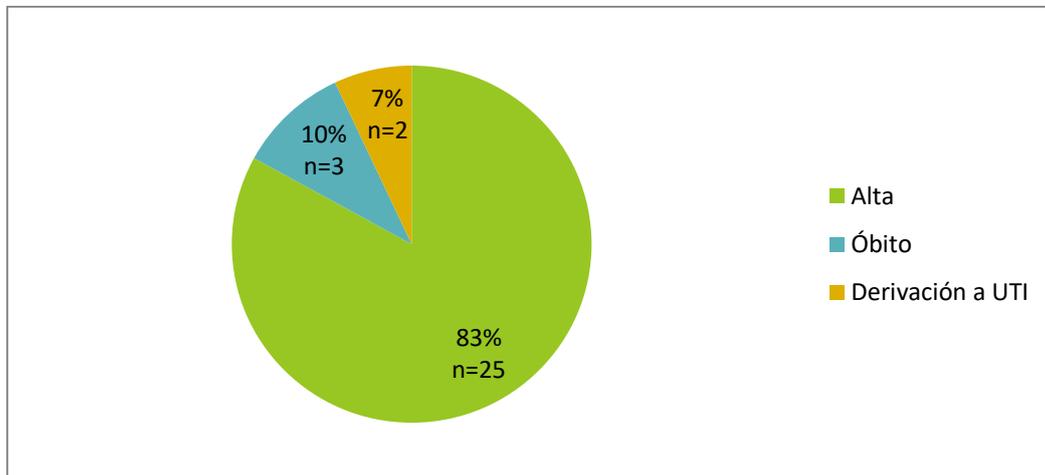
Gráfico n° 6: Motivos de finalización del tratamiento con vancomicina



VIII. Evolución

En el siguiente gráfico se describe la evolución clínica de los 30 pacientes.

Gráfico n° 7: Evolución clínica de los pacientes



1 de los 3 óbitos fue por causa no infecciosa. Los otros 2 pacientes fallecieron en contexto de infección intrahospitalaria y ambos lograron valores de vancocinemia mayores a 15 ug/ml (26,2 y 16,5).

IX. Estadística analítica

Se llevó a cabo un análisis estadístico de las diferentes variables utilizadas con el objetivo de definir si existe asociación entre características demográficas, cuadro clínico o dato de laboratorio y la falta de logro de valores de vancocinemia deseados.

Los resultados obtenidos evidenciaron que **no existe asociación estadísticamente significativa** entre las características demográficas, clínicas y de laboratorio y la falta de logro de valores de vancocinemia deseados.

Tabla n° 7: Análisis de las variables cuantitativas

Variable		Alcanza rango		
		No	Si	
Edad	Media	43,5	47,7	p 0,4
	Desvío	± 13	± 14	
Peso	Media	78,8	61,4	p 0,2
	Desvío	± 42	± 12	
Hematocrito	Media	28,9	30,1	p 0,6
	Desvío	± 6	± 8	
Hemoglobina	Media	9,4	9,4	p 0,9
	Desvío	± 2	± 1	
Glóbulos blancos	Media	28682,6	18542,8	p 0,7
	Desvío	± 79509	± 14364	
Creatininemia	Media	0,7	0,8	p 0,2
	Desvío	± 0,2	± 0,1	
Albuminemia	Media	2,2	2,1	p 0,8
	Desvío	± 0,4	± 0,5	
Frecuencia cardíaca	Media	97,7	94,5	p 0,6
	Desvío	± 17	± 16	
Frecuencia respiratoria	Media	19,4	18,5	p 0,6
	Desvío	± 4	± 6	
TAS	Media	115,2	100,0	p 0,03
	Desvío	± 17	± 11	
TAD	Media	68,7	64,2	p 0,2
	Desvío	± 9	± 5	
Temperatura	Media	37,6	37,2	p 0,3
	Desvío	± 1	± 1	
Potasemia	Media	3,9	4,0	p 0,6
	Desvío	± 0,6	± 0,6	
pH urinario	Media	5,8	6,4	p 0,2
	Desvío	± 0,7	± 0,8	

Tabla n° 8: Análisis de las variables cualitativas

Variable		Alcanza rango		
		No	Si	
Sexo	Femenino	21,7%	42,9%	p 0,3
	Masculino	78,3%	57,1%	
Diabetes	No	78,3%	71,4%	p 1
	SI	21,7%	2860,0%	
HTA	No	82,6%	71,4%	p 0,6
	SI	17,4%	28,6%	
Obesidad	No	91,3%	100,0%	p 1
	SI	8,7%	0,0%	
Tabaquismo	No	39,1%	71,4%	p 0,2
	SI	60,9%	28,6%	
Etilismo	No	87,0%	85,7%	p 1
	SI	13,0%	14,3%	
Neoplasia	No	69,6%	28,6%	p 0,08
	SI	30,4%	71,4%	
HIV	No	95,7%	85,7%	p 0,4
	SI	4,3%	14,3%	
FIH	No	39,1%	57,1%	p 0,6
	SI	60,9%	42,9%	
SIRS	No	26,1%	28,6%	p 1
	SI	73,9%	71,4%	

En relación a poder analizar respuesta al tratamiento con vancomicina con negativización de cultivos de control y su correlación con los valores de vancocinemia, se cuenta sólo con 2 casos del total de 30 pacientes (6,7%), que requirieron tratamiento con vancomicina por rescate bacteriológico.

En el primer caso (urocultivo positivo a E. Faecium) se logra una vancocinemia de 25,1 (superior a la deseada) y negativiza el cultivo de control. En el segundo caso (hemocultivo positivo a E. Faecium), no se logra la vancocinemia adecuada a pesar del ajuste de dosis (1° vancocinemia: 6,5 mg/ml y 2° vancocinemia: 9,5 mg/ml). Sin embargo, negativiza los hemocultivos de control.

8. DISCUSIÓN

En los últimos años hemos comprobado que las infecciones por SAMR plantean un desafío terapéutico para el personal de salud. El presente trabajo surge a raíz de una gran preocupación acerca de la calidad de tratamiento que estamos brindando a nuestros pacientes.

Se observa un aumento en el número de casos y un incremento de la frecuencia de cepas resistentes tanto en infecciones nosocomiales como adquiridas en la comunidad. La potencial gravedad de la infección por SAMR tratada de forma incorrecta o tardía y el riesgo de incrementar las resistencias cuando se emplean pautas de tratamiento subóptimas hacen necesario optimizar el tratamiento antibiótico. La vancomicina es un antibiótico de uso frecuente en nuestro servicio de clínica médica, antibiótico que requiere monitoreo de sus concentraciones séricas.

I. Vancocinemia

Respondiendo al objetivo primario de este trabajo, se observó que, en relación a los niveles de vancocinemia hallados en la población de pacientes adultos internados en sala general, sólo el 23% alcanzó el rango terapéutico adecuado (entre 15 y 20 microgramos/ml). Llama la atención el alto número de pacientes que no logra alcanzar dicho rango terapéutico. Cerca de la mitad de los pacientes (14/30, 47%) no supera los 15 microgramos/ml de vancocinemia. Esta situación expone a los pacientes por un lado a un tratamiento subóptimo, y por el otro, al riesgo de que se genere resistencia antibiótica. ^(4,7,8)

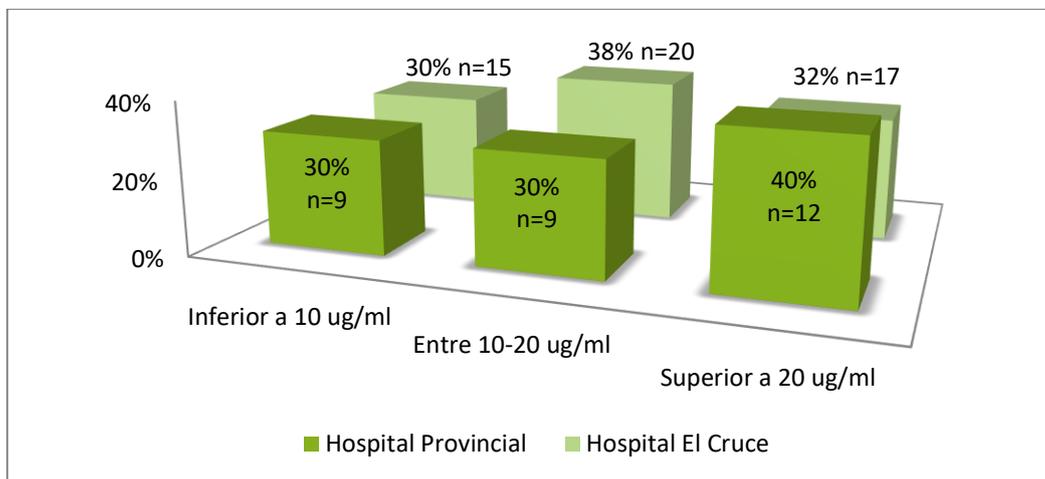
La mayoría de los trabajos publicados basan su análisis en pacientes adultos internados en unidades críticas y en pacientes pediátricos.

En el estudio de Benso J. et al ⁽¹⁷⁾, 9 pacientes (21%) no alcanzaron los valores adecuados de vancocinemia, porcentaje menor al encontrado en nuestro estudio donde un 47% de los pacientes no alcanzaron el rango terapéutico. Ellos consideraron “vancocinemia adecuada” un valor mayor a 15 ug/ml, pero no definen un límite

superior, por lo tanto, se desconoce cuántos pacientes superaron el valor máximo del rango considerado terapéutico (entre 15 y 20 microgramos/ml). Ese puede ser uno de los motivos de la discordancia de los hallazgos.

Por otra parte, en el estudio de Ferre J. et al ⁽¹⁸⁾, del total de las determinaciones (n= 52), un 30% estuvo por debajo de 10 ug/ml), un 38,5 % estuvo en rango y un 31,5 % estuvo por encima de 20 ug/ml. En nuestro trabajo se tomó como valor mínimo de rango terapéutico de vancocinemia un valor de 15 por tanto los resultados descriptos previamente no son comparables. Sin embargo, si analizamos los datos de nuestro trabajo con un rango de 10-20 ug/ml obtendríamos resultados similares (ver gráfico).

Gráfico n° 8: Valores de vancocinemia según rango utilizado por el Hospital El Cruce



En este caso, el porcentaje de pacientes que no logran el rango terapéutico adecuado es igual en ambos hospitales (30%).

Cabe destacar que los valores utilizados en este estudio pertenecían a pacientes ingresados en cuidados intermedios de adultos, Unidad de Terapia Intensiva adultos, sector de emergencias, unidad coronaria y unidad de trasplante.

En cuanto a los valores de vancocinemia logrados, los pacientes tratados en UTI obtuvieron en promedio una vancocinemia de 14,29 ug/ml, comparado con un valor promedio de 20,02 ug/ml en el resto del hospital, con una diferencia significativa de 5,73 ug/ml (IC95% 0,76-10,71). Es decir que los pacientes internados en el área de cuidados intensivos recibieron en promedio una dosis diaria mayor y alcanzaron

valores de vancomicina en sangre menores. En nuestro trabajo no se analizaron pacientes internados en unidad crítica, lo que podría tenerse en cuenta para un próximo análisis.

II. ¿Por qué la vancocinemia deseada es entre 15 y 20 microgramos/ml?

La Sociedad Argentina de Infectología recomienda niveles valle de vancocinemia entre 15 y 20 microgramos/ml ⁽⁸⁾. Esta recomendación se basa en el trabajo de Rybak M et al ⁽⁷⁾, un consenso desarrollado entre distintas sociedades científicas, entre ellas la Infectious Diseases Society of América (IDSA).

Los avances realizados en el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos nos han aportado una herramienta que permite predecir las posibilidades de éxito de las diferentes pautas de tratamiento antibiótico. Pero son pocos los estudios publicados sobre la farmacocinética y farmacodinamia de la vancomicina y la mayoría de ellos son estudios realizados en modelos animales o in vitro.

Este consenso plantea utilizar como mejor parámetro farmacocinético y farmacodinámico de la vancomicina, el cociente entre el área bajo la curva a lo largo de 24 hs (ABC_{24h}) y la concentración inhibitoria mínima (CIM) del rescate bacteriológico (ABC_{24h}/CIM).

Basándose en estudios realizados en animales o in vitro, como los trabajos de Craig W et al ^(19,20) y algunos estudios en humanos, como los trabajos de Moise et al ^(21,22) y jeffers et al ⁽²³⁾, este consenso indica que un valor de ABC_{24h}/CIM superior a 400 se asocia con una mayor probabilidad de curación clínica, y que este objetivo se consigue logrando valores de vancocinemia entre 15 y 20 microgramos/ml.

La guía española de tratamiento de infecciones por SAMR ⁽²⁾ también recomienda una concentración de vancomicina en sangre entre 15 y 20 microgramos/ml y la utilización del ABC_{24h}/CIM mayor de 400 como mejor parámetro farmacocinético y

farmacodinámico predictor de respuesta clínica, basándose en los trabajos de Moise et al ^(21,22).

La guía de práctica clínica desarrollada por la IDSA en 2011 ⁽²⁴⁾ para el tratamiento de las infecciones por SAMR también recomiendan los mismos valores de vancocinemia basándose en el consenso de Ribak et al ⁽⁷⁾ del 2009.

Si bien todos estos trabajos acuerdan lo mismo en relación al valor deseado de vancomicina en sangre para obtener un adecuado resultado terapéutico, todas estas recomendaciones están basadas en un reducido número de trabajos, algunos de ellos incluso, como se mencionó anteriormente son estudios realizados en animales o in vitro. Por otro lado, tampoco se ha demostrado fehacientemente hasta el momento, la asociación entre niveles altos de vancocinemia y éxito terapéutico.

Analizando la bibliografía consultada, se observa que para una dosis habitual de 1g cada 12 hs de vancomicina, en un paciente con un peso promedio de 80 kg y una función renal normal, se lograría un ABC de aproximadamente 250 mg.hr/L. La única manera de lograr un valor objetivo, predictor de éxito terapéutico, superior a 400, sería frente a un germen que presente un CIM igual o menor a 0,5 mg/L. Si la infección es provocada por un germen con una CIM mayor, con las dosis habituales no lograríamos el objetivo. Por tanto, la CIM del rescate bacteriológico es un parámetro que adquiere importancia a la hora de determinar el éxito terapéutico. Dato que no fue posible recabar en nuestro estudio. Esto se presenta como una limitación del presente trabajo.

III. ¿Por qué no se alcanza la vancocinemia deseada?

Se plantea el interrogante de porque, utilizando la misma presentación comercial de vancomicina, calculando la dosis por peso, indicando dosis de carga, manteniendo la misma forma de administración, solo algunos pacientes logran valores de vancocinemia adecuados. Se llevó a cabo un análisis multivariado con el objetivo de establecer si existe asociación entre las características demográficas, clínicas y analíticas y la falta de logro de los valores de vancocinemia deseados. Según los

resultados obtenidos, no es posible establecer una asociación estadísticamente significativa entre las características analizadas y la vancocinemia obtenida, en nuestro trabajo.

En el estudio de Hiraki Y. et al ⁽²⁵⁾, al igual que en nuestro trabajo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre las variables analizadas (sexo, edad, creatinina sérica, albumina, glóbulos blancos y hemoglobina) y los valores de vancocinemia subóptimos. Sin embargo, el análisis multivariado evidenció que el pH urinario se relacionó con la concentración sérica de vancomicina con un valor estadísticamente significativo (OR = 6.53; 95% CI = 1.21 – 35.20; p = 0.029), en pacientes que recibieron dosis similares de vancomicina. Se observó, que frente a pH urinarios más alcalinos, se obtuvieron concentraciones séricas de vancomicina más bajas.

Este estudio plantea la hipótesis de que la eliminación renal de vancomicina es afectada por el pH urinario, que la alcalinización del pH urinario promueve la excreción urinaria de vancomicina y, por lo tanto, reduce los niveles séricos de la misma. En nuestro trabajo se realizó dosaje de pH urinario a 18 pacientes (60%). A diferencia del trabajo expuesto, en nuestro trabajo, el pH urinario no presentó una relación estadísticamente significativa con los valores de vancocinemia.

El perfil farmacocinético de la vancomicina presenta una alta variabilidad incluso entre pacientes de la misma edad, sexo, función renal y peso real ⁽²⁶⁾. Se ha estudiado extensamente el comportamiento farmacocinético de la vancomicina, tratando de individualizar el tratamiento, sin embargo, hay factores que siguen sin definirse, que afectan el clearance de vancomicina y por tanto su concentración sérica.

Hacen falta más estudios para determinar cuáles son estos factores endógenos que impiden que un paciente alcance las concentraciones séricas de vancomicina deseadas y para definir si debiéramos dosar el pH urinario en pacientes que reciben vancomicina.

IV. Negativización de hemocultivos de control a pesar de una vancocinemia subóptima

Se presenta en nuestro trabajo una situación que llama la atención. Si uno analiza la efectividad terapéutica basándose en la negativización de cultivos de control, esto ocurre, pero llamativamente se logra a pesar de no alcanzar valores de vancocinemia adecuados. El ejemplo es el caso mencionado anteriormente donde se obtienen Hemocultivos positivos a *E. Faecium*. No se logra la vancocinemia adecuada a pesar del ajuste de dosis (1° vancocinemia: 6,5 mg/ml y 2° vancocinemia: 9,5 mg/ml) y sin embargo negativiza los hemocultivos de control.

En el estudio de Benso J. et al ⁽¹⁷⁾ se presenta esta misma situación. De los pacientes que nunca alcanzaron vancocinemias adecuadas, todos negativizaron los hemocultivos de control.

No se ha podido encontrar en la literatura hasta el momento estudios que planteen una explicación posible a tal fenómeno.

V. Insuficiencia renal aguda

De los 30 pacientes tratados con vancomicina solo 1 (3,3%) presentó insuficiencia renal aguda durante el tratamiento. El evento se presentó al tercer día de tratamiento con dicho antibiótico y la vancocinemia de este paciente fue de 22,6 microgramos/ml (superior al rango terapéutico esperado).

Superar los valores esperados de vancocinemia expone a los pacientes a un mayor riesgo de nefrotoxicidad ^(2, 7, 8, 16, 27, 28, 29, 30).

Se resumen en la siguiente tabla varios estudios que demuestran de manera estadísticamente significativa que, a mayor valor de vancocinemia, mayor porcentaje de nefrotoxicidad ^(31, 32, 33, 34, 35).

Tabla n° 9: Porcentaje de nefrotoxicidad según vancocinemia

Estudio	Vancocinemia < 10 ug/ml	Vancocinemia 10-15 ug/ml	Vancocinemia 15-20 ug/ml	Vancocinemia > 20 ug/ml	
Lodise et al	5%	21%	20%	33%	P < 0,05
Horey et al	5%	3%	11%	24%	P < 0,05
Barriere et al	0%	3%	17%		P < 0,01
Cano et al	7%			34%	P < 0,001
Kullar et al	15%	17%	13%	27%	P < 0,03

Todos los estudios nombrados presentan un porcentaje mayor de incidencia de nefrotoxicidad comparado con nuestro trabajo. Esto podría explicarse por la inclusión en dichos estudios de pacientes internados en unidades críticas lo cual agrega otros factores de riesgo para el desarrollo de falla renal.

En nuestro trabajo, las vancocinemias que superaron el valor esperado no se ajustaron. Según la SADI deberían ajustarse de la siguiente manera: en vancocinemias mayores a 20 ug/ml disminuir la dosis a 50-100% o incrementar el intervalo a 8-12 hs ⁽⁸⁾. Esto representa un punto importante a trabajar dentro del servicio de clínica médica para evitar la exposición de los pacientes a vancocinemias altas persistentes y por consiguiente a un riesgo elevado de desarrollar falla renal.

VI. ¿Dosaje de vancocinemia a todos los pacientes?

El monitoreo de la vancocinemia se plantea como un factor relevante en el tratamiento de los pacientes ^(2, 7, 36, 37). Estudios demuestran que el dosaje de vancocinemia mejora la eficacia clínica del tratamiento, reduce la aparición de nefrotoxicidad, disminuye la estadía hospitalaria y el tiempo de tratamiento con vancomicina ^(38, 39).

Si evaluamos los criterios que dictan las guías actuales en relación a que situaciones requieren dosaje de vancocinemia son las siguientes: infecciones severas (bacteriemia,

endocarditis, meningitis, osteomielitis, neumonía intrahospitalaria), pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad (uso concomitante de otros nefrotóxicos), función renal inestable, tratamientos prolongados (más de 3 a 5 días) y pacientes obesos ^(7, 8, 24, 37).

En nuestro estudio, de los 30 pacientes a los cuales se les realizó el dosaje de vancocinemia, 2 (6,6%) no tenían indicación según las guías. Por otro lado, no se realizó dosaje de vancocinemia en el 21,4% de los pacientes (15 de 70 pacientes que iniciaron vancomicina). Estos pacientes fueron excluidos del presente estudio. Cuando uno analiza los motivos por los cuales a determinados pacientes no se les solicitó el dosaje de vancocinemia, ninguno de los casos fue por protocolo, es decir no fueron excluidos ex profeso. No se cuenta con datos para evaluar si tenían indicación o no de dosaje.

En el estudio de Ferre J. et al ⁽¹⁸⁾, de los pacientes que recibieron tratamiento por al menos 5 días (n=79) solo a un 53% se le solicitó vancocinemia (pacientes que según las guías tienen indicación de dosaje).

Se observa tanto en nuestro trabajo como en el estudio analizado que pacientes que según las guías tenían indicación de dosaje de vancocinemia, no recibieron dicha intervención y por otro lado, se realizó dosaje de vancocinemia a pacientes que no tenían indicación. Esto se plantea como un problema a resolver dentro del servicio tratante.

VII. ¿Dosis de carga a todos los pacientes?

En nuestro hospital se realiza dosis de carga a todos los pacientes. De los 70 pacientes que iniciaron vancomicina se excluyeron del estudio solo 2 (2,8%) por no haber realizado la dosis de carga. Según las guías revisadas sólo deberían recibir dosis de carga aquellos pacientes que presente infecciones graves por SAMR con el objetivo de alcanzar niveles adecuados de vancocinemia precozmente. La dosis de carga recomendada es de 25-30 mg/kg. ^(7, 8, 37)

Se han encontrado en la literatura estudios que demuestran que la implementación de la dosis de carga es crucial para alcanzar los objetivos de rango terapéutico más rápidamente ^(40, 41, 42, 43). Cabe destacar que estos estudios se basan en pacientes internados en unidad crítica. No se han encontrado estudios desarrollados en pacientes internados en sala general.

En el estudio de Truong J et al ⁽⁴⁰⁾, se evidenció un aumento estadísticamente significativo en la concentración sérica de vancomicina en aquellos pacientes que recibieron dosis de carga versus los que no la recibieron, 14.9 ± 6.3 mg/L vs 9.8 ± 6.6 mg/L (P= 0.01). En relación al logro de valores dentro del rango terapéutico, en el grupo de pacientes que no recibió dosis de carga el 13 % alcanzó dicho rango. Este porcentaje se incrementó a un 33% en el grupo de pacientes que recibió dosis de carga. Pero este último dato no es estadísticamente significativo (P= 0.08).

En el estudio de Gómez V et al ⁽⁴¹⁾, se analizaron las concentraciones séricas en pacientes que no recibieron dosis de carga (n=61) y en pacientes que recibieron una dosis de carga de 30 mg/kg (n=15). Según los resultados obtenidos, los niveles subterapéuticos de vancocinemia se redujeron de 72,9% a 13,3% con dicha intervención.

Revisando nuestros resultados, si con dosis de carga un 47 % estuvieron por debajo del rango terapéutico esperado, probablemente, y teniendo en cuenta la bibliografía consultada, si no se hubiera hecho dosis de carga a la población estudiada este porcentaje hubiera sido mayor. Por lo tanto, considero que habría que reevaluar la indicación de dosis de carga propuesta hasta el momento.

VIII. ¿Vancomicina a todas las bacteriemias por SAMR?

En todos los casos se inició terapia empírica con vancomicina. Si uno analiza esta conducta según las recomendaciones de las guías, fue una conducta adecuada teniendo en cuenta que el 56,7% (n= 17) eran pacientes con foco intrahospitalario y el resto de los pacientes, si bien presentaban una infección adquirida en la comunidad, todos presentaban razones para sospechar una infección por SAMR.

Teniendo en cuenta los rescates bacteriológicos obtenidos, el 100% de los cultivos positivos a SAMR presentaron sensibilidad a trimetoprima-sulfametoxazol. Se analiza la conducta del servicio de rotar antibioticoterapia en caso de bacteriemias por SAMR sensible a otros antibióticos, en este caso a trimetoprima-sulfametoxazol.

Analizando las recomendaciones de las diferentes guías observamos que la guía de la IDSA 2011 ⁽²⁴⁾ no plantea como posibilidad la rotación del antibiótico. En cambio, la guía española ⁽²⁾ plantea que, si los hemocultivos son negativos y la evolución clínica es favorable, al final de la 1° semana puede considerarse la rotación del antibiótico a linezolid por vía oral o asociaciones de rifampicina con trimetoprima-sulfametoxazol, clindamicina, doxiciclina o ácido fusídico según antibiograma. El estudio de Hassoun et al ⁽⁴⁴⁾ considera posible la rotación del antibiótico, pero solo plantea como alternativa linezolid por vía oral. La guía desarrollada por Cisneros-Herrerosa J et al ⁽¹⁴⁾ para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia, plantea como alternativa terapéutica linezolid por vía oral o trimetoprima-sulfametoxazol, pero no definen el tiempo en el que se podría rotar el antibiótico. En el estudio de Goldberg et al ⁽⁴⁵⁾ se describe una eficacia similar entre ambos antibióticos, observando en el grupo tratado con trimetoprima-sulfametoxazol menor porcentaje de casos de recaída, de bacteriemia persistente y menor estadía hospitalaria, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el estudio de Mical P et al ⁽⁴⁶⁾, se describe un mayor porcentaje de fallo terapéutico y de mortalidad en el grupo tratado con trimetoprima-sulfametoxazol.

Se evidencian diferencias tanto entre las recomendaciones de las guías, así como en los resultados de los diferentes trabajos. Hacen falta más estudios para determinar si el tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol es adecuado para la bacteriemia por SAMR.

Por último, se presentaron solo 2 casos con rescate solo sensible a vancomicina, ninguno a SAMR (ambos rescates a *E. faecium*). Por tanto, si consideráramos adecuada la rotación del antibiótico, fue muy bajo el porcentaje de pacientes que realmente requirió tratamiento con vancomicina.

9. CONCLUSIONES

Un 47% de pacientes no lograron alcanzar los objetivos terapéuticos a pesar de utilizar una dosis calculada por peso real y de realizar dosis de carga a todos los pacientes. Inclusive luego de ajustar la dosis en aquellos casos de vancocinemas bajas no se consigue llegar al rango terapéutico propuesto por las guías.

No se logró establecer una asociación estadísticamente significativa entre las características demográficas, clínicas y de laboratorio y la falta de logro de valores de vancocinemia deseados.

La aparición de insuficiencia renal aguda durante el tratamiento no fue frecuente y la misma se presentó con valores supra óptimos de vancocinemia.

Teniendo en cuenta los rescates bacteriológicos obtenidos, el 100% de los cultivos positivos a SAMR presentaron sensibilidad a TMS. Se presentaron solo 2 casos con rescate solo sensible a vancomicina. Por tanto, fue muy bajo el porcentaje de pacientes que realmente requerían tratamiento con dicho antibiótico. Llamativamente en estos dos casos se logró negativizar los cultivos de control, pero esto no se correlacionó con los valores de vancocinemia alcanzados.

Hacen falta más estudios para determinar cuáles son los factores que impiden que un paciente alcance las concentraciones séricas de vancomicina deseadas en pos de un tratamiento individualizado y eficiente.

A pesar de las dificultades encontradas en el trabajo y en la literatura consultada en relación al uso de vancomicina (penetración tisular baja, pobre actividad bactericida, dificultad en conseguir niveles terapéuticos adecuados, perfil farmacocinético y farmacodinámico poco predecible, niveles terapéuticos cercanos a la toxicidad) la vancomicina sigue siendo ampliamente utilizada como monoterapia o en combinación con otras drogas. Consideramos como estrategia a llevar a cabo para optimizar su utilización, la dosificación calculada por peso, el uso de dosis de carga y el monitoreo de sus niveles sanguíneos a pesar de que los resultados sean discrepantes.

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- ✓ La concentración inhibitoria mínima de la vancomicina no se describió en la mayoría de los resultados bacteriológicos.
- ✓ Los pacientes cuyas vancocinemias superaron el rango terapéutico esperado no recibieron ajuste de dosis.
- ✓ La muestra quedó conformada con un bajo porcentaje de pacientes tratados con vancomicina.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Levine D. Vancomycin: A History. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42:5–12.
2. Mensa J, Barberán J, Llinares P et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter.* 2008; 21(4): 67 – 92.
3. Picazo J, Betriu C, Rodríguez-Avial I et al. Antimicrobial resistance surveillance: VIRA STUDY 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24:617-628.
4. Errecalde L, Ceriana P, Gagetti P et al. Primer aislamiento en Argentina de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad con sensibilidad intermedia a la vancomicina y no sensibilidad a la daptomicina. *Rev Argent Microbiol.* 2013; 45(2):99-103.
5. Lodise T, Peggy S, McKinnon L et al. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2003; 36:1418-1423.
6. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44:1009-1034.
7. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66: 82 - 98.
8. Sánchez A, Osuna C, Di Libero E et al. Vancomicina. Cuadernillo de Uso Racional de Antimicrobianos y Otros Recursos (URAR). Sociedad Argentina de Infectología. 2015. Número 5.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2019; 42 supplement 1.
10. Mancia G, Fagard R, Krzysztow N et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66 (11): 880.e1-880.e64.

11. Longo D, Fauci A, Kasper D et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16a ed. Corea: Mc Graw Hill; 2007.
12. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2018.
13. Bouzas M, Cudola A, Salomón H et al. Propuesta sobre nuevos algoritmos de diagnóstico de VIH. Dirección de Sida y ETS. Ministerio de Salud de la Nación y Organización Panamericana de la Salud. Buenos Aires, 2013.
14. Cisneros-Herrerosa J, Cobo-Reinosob J, Pujol-Rojoc M et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25(2):111-130.
15. Torradadella de Reynoso. Sepsis y shock séptico. En Farreras, Rozman. *Medicina Interna*. 15a ed. España: Elsevier; 2005. p. 2545 – 2552.
16. Goodman y Gilman. *Farmacocinética y farmacodinamia. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11a ed. Mc Graw Hill; 2007.
17. Benso J, Smud A, Giménez M et al. ¿Es útil el dosaje de vancomicina en la práctica clínica? *Sociedad Argentina de Infectología*. 2014, vol 5.
18. Ferre J, Loudet S, Carlson Soledad et al. Uso y monitoreo terapéutico de vancomicina en pacientes hospitalizados. *Revista científica HEC*. 2012; (12).
19. Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998; 26:1-10.
20. Craig W. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*. 2003; 17:479-501.
21. Moise P, Forrest A, Bhavnani S et al. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm*. 2000; 57 (2):S4-S9.
22. Moise P, Forrest A, Birmingham M et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43:925-942.

23. Jeffres M, Isakow W, Doherty J et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* healthcare-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest*. 2006; 130:947-955.
24. Liu C, Bayer A, Cosgrove S et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children: Executive Summary. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3):285–292.
25. Hiraki Y, Tsuji Y, Yasumori N et al. Elevations of urinary pH may lower vancomycin serum concentration. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53(12): 987-996.
26. Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. *J Clin Pharm Ther*. 2009; 34: 473-483.
27. Dong M, Wang J, Wu Y et al. Evaluation of body weight-based vancomycin therapy and the incidence of nephrotoxicity: a retrospective study in the northwest of China. *Int J Infect Dis*. 2015; 37: 125–128.
28. Van Hal S, Paterson D, Lodise T. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 734–744.
29. Tuon F, Rudson R, Gasparetto J et al. Vancomycin trough level and loading dose. *Infect Drug Resist*. 2018; 11: 2393–2396.
30. Filippone E, Kraft W, Farber J. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2017; 102(3): 459-469.
31. Lodise T, Nimish P, Lomaestro B et al. Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients. *Clin. Infect. Dis*. 2009; 49:507–514.
32. Horey A, Mergenhagen K, Mattappallil A. The relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis. *Ann. Pharmacother*. 2012; 46: 1477–1483.

33. Barriere S, Stryjewski M, Corey G et al. Effect of vancomycin serum trough levels on outcomes in patients with nosocomial pneumonia due to *Staphylococcus aureus*. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(183): 1-5.
34. Cano E, Haque N, Welch V et al. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP database. *Clin. Ther.* 2012; 34: 149–157.
35. Kullar R, Davis S, Levine D et al. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin. Infect. Dis*. 2011; 52: 975–981.
36. Monteiro J, Hahn S, Gonçalves J et al. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect*. 2018; e00420.
37. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49:325–7.
38. Ye Z, Tang H, Zhai S. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2013; 8: e77169.
39. Cardile A, Tan C, Lustik M, et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. *SpringerPlus*. 2015; 4:364.
40. Truong J, Levkovich B, Padiglione A. Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Intern Med J*. 2012; 42(1):23-29.
41. Gómez V, Parada C, Ahumada R. Optimización de la dosificación de vancomicina en pacientes críticos mediante el análisis de sus niveles plasmáticos. *Rev. chil. med. Intensiva*. 2012; 27(4): 205-209.
42. Sima M, Hartinger J, Cikánková T et al. Importance of vancomycin loading doses in intermittent infusion regimens. *J Infect Chemother*. 2018; 24(4):247-250.
43. Álvarez O, Plaza-Plaza J, Ramirez M et al. Pharmacokinetic assessment of vancomycin loading dose in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61:e00280-17.

44. Hassoun A et al. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care*. 2017; 21:211.
45. Goldberg E, Paul M, Talker O et al. Cotrimoxazole versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65:1779-1783.
46. Mical P, Bishara J, Yahav D et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:h2219.

12. ANEXOS

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL PROVINCIAL DE ROSARIO

SERVICIO DE CLÍNICA MÉDICA

FECHA:

Yo _____

mayor de edad, identificado con DNI/LC/LE N° _____

y como paciente o como responsable del paciente _____
identificado con DNI N° _____ autorizo a la Dra. Pérez Daniela, residente
del servicio de Clínica Médica, para la inclusión de mis datos en el Trabajo de
Investigación: “Determinación de niveles de vancocinemia en pacientes internados”,
teniendo en cuenta que he sido informado claramente sobre los datos que serán
incluidos en el estudio; y considerando que tanto mi apellido, nombre y número de
DNI serán mantenidos en anonimato.

Al firmar este documento reconozco que los he leído o que me ha sido leído y
explicado y que comprendo perfectamente su contenido.

Se me han dado amplias oportunidades de formular preguntas y que todas las
preguntas que he formulado han sido respondidas o explicadas en forma satisfactoria.

Firma y aclaración
del paciente

Firma y aclaración
del responsable

Firma y aclaración
del médico

ANEXO II: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA INICIO: / / FECHA CIERRE: / /

NOMBRE Y APELLIDO: EDAD: SEXO: M / F

PESO (REAL/TEÓRICO):

ANTECEDENTES PERSONALES:

- | | |
|----------------------|--------------|
| ▪ DIABETES | ▪ ICC |
| ▪ HIPERTENSION | ▪ TABAQUISTA |
| ▪ SOBREPESO/OBESIDAD | ▪ ETILISTA |
| ▪ HEPATOPATIA | ▪ NEOPLASIA |
| ▪ EPOC | ▪ HIV |

MOTIVO DE INGRESO:

MOTIVO DE INICIO DE TRATAMIENTO CON VANCOMICINA:

1° DOSIS: 1° VANCOCINEMIA:

2° DOSIS: 2° VANCOCINEMIA:

AGREGA FALLA RENAL: SI NO DÍA DE TRATAMIENTO CON VANCOMICINA:

CULTIVOS: UROCULTIVO / HEMOCULTIVOS / CULTIVO DE LESIÓN / OTROS:

RESCATE DE CULTIVOS:

CIM DE LA VANCOMICINA:

CULTIVOS DE CONTROL: UROCULTIVO / HEMOCULTIVOS / CULTIVO DE LESIÓN / OTROS:

RESCATE DE CULTIVOS DE CONTROL:

LABORATORIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO:

- | | |
|---------------------|----------------|
| ▪ HCTO/HB: | ▪ CREATININA: |
| ▪ GLOBULOS BLANCOS: | ▪ ALBUMINEMIA: |

PARAMETROS HEMODINAMICOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO:

- | | |
|----------------------------|--------------------|
| ▪ FRECUENCIA CARDÍACA: | ▪ TEMPERATURA: |
| ▪ FRECUENCIA RESPIRATORIA: | ▪ DIURESIS (ml/h): |
| ▪ TENSIÓN ARTERIAL: | |

PRESENCIA DE SIRS: SI NO

SOSPECHA DE VOL. DE DISTRIBUCIÓN ELEVADO (hipoalbuminemia, ascitis, edemas, SIRS): SI NO

DURACIÓN DE TRATAMIENTO:

MOTIVO DE FINALIZACIÓN DE TRATAMIENTO:

DESTINO DEL PACIENTE: ALTA / ÓBITO / DERIVACIÓN A UTI-UCO / DERIVACIÓN A OTRO NOSOCOMIO