

Artículo original

Monitoreo terapéutico de vancomicina en una terapia intensiva pediátrica

Therapeutic monitoring of vancomycin in critical care pediatric patients

Lic. Brenda L. Zylbersztajn*, Lic. Mónica Travaglianti*, Dr. Gregorio Weller** y Lic. Horacio G. Mato***

RESUMEN

Introducción. La vancomicina suele emplearse en pediatría a 40 mg/kg/día cada 6 h. Datos recientes han demostrado la necesidad de dosis mayores para alcanzar concentraciones terapéuticas en pacientes críticos.

Objetivos. Describir los esquemas de dosificación de vancomicina en pacientes de una terapia intensiva pediátrica, registrar los valores de las concentraciones plasmáticas y determinar los regímenes de dosificación necesarios para alcanzar valles terapéuticos.

Población, material y métodos. Realizamos un estudio observacional, retrospectivo.

Se estudiaron los pacientes que recibieron vancomicina por más de dos días.

Fueron excluidos quienes no registraron valles (valores mínimos) de vancomicina o con creatinina sérica elevada.

Se registraron: la edad, agrupándose en menores y mayores de 2 años, y los valles de vancomicina.

Se obtuvieron: el volumen de distribución (Vd) y la semivida plasmática ($t_{1/2}$).

Resultados. Se estudiaron 97 pacientes. Los pacientes con dosaje indetectable menores de dos años fueron 14 y los mayores 9 ($p=0,063$).

La mediana del régimen de dosificación para los grupos de menor edad y mayor edad fue de 50 mg/kg/día cada 6 h y 40 mg/kg/día cada 6 h, respectivamente.

Las medianas (intervalo) del Vd y $t_{1/2}$ para los menores de 2 años y mayores de 2 años fueron 0,682 (0,504-1,06) L/kg, 6,12 (2,66-17,49) h; 0,685 (0,389-1,198) L/kg, 4,88 (3,59-15,4) h, sin diferencias significativas.

Conclusiones. Los esquemas de dosificación requirieron un aumento de frecuencia; además, no se encontraron diferencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos y esquemas finales de dosificación para ambos grupos, lo cual habilita a suponer que podrían implementarse iguales esquemas de dosificación con una frecuencia mayor.

Palabras clave: farmacocinética, monitoreo, vancomicina, optimización.

SUMMARY

Introduction. Vancomycin is used in pediatric patients usually at 40 mg/kg/day four times daily. Recent data demonstrated the need of large doses to reach therapeutic concentrations in critical patients.

Objective. Describe dosage regime of vancomycin in patients from a pediatric intensive care unit,

register values of plasmatic concentrations and determine the regimes necessary to reach therapeutic troughs.

Population, materials and methods. We made an observational, retrospective study.

Patients who received vancomycin by more than two days where studied.

Patients who didn't register vancomycin troughs (minimum values) and/or with elevated serum creatinine were excluded.

The age, grouping in younger than (<) 2 years and older than (>) 2 years and troughs of vancomycin were registered.

Volume of distribution (Vd) and half-life ($t_{1/2}$) were obtained.

Results. We studied 97 patients. Patients with undetectable plasmatic concentrations younger than two years were 14 and the older ones were 9, this difference was not statistically significant ($p=0,063$). Median of the regime of administration for the younger group was 50 mg/kg/day each 6 h and for the older 40 mg/kg/day four times a day.

Median (range) of Vd and half-life ($t_{1/2}$) for the group of <2 years and >2 years were 0.682 (0.504-1.06) L/kg, 6.12 (2.66-17.49) h; 0.685 (0.389-1.198) L/kg, 4.88 (3.59-15.4) h, without significant differences.

Conclusions. Dosage regime required an increase in frequency, in addition there were no significant differences between pharmacokinetic parameters and final administration regime for both groups, being able to suppose that equal schemes of administration could be implemented more frequently.

Key words. Pharmacokinetic, monitoring, vancomycin, optimization.

* Farmacéutica.

** Farmacéutico y Bioquímico.

*** Médico.

Hospital Nacional de Pediatría

"Prof. Dr. J. P. Garrahan"

Correspondencia:

Lic. Brenda L. Zylbersztajn
brenda.zylbersztajn@gmail.com

Recibido: 14-07-2007.

Aceptado: 19-12-2007.

INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico glucopeptídico utilizado frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos pediátricos para el tratamiento de infecciones sospechadas o documentadas por microorganismos grampositivos [Gram (+)]. Los esquemas convencionales en pediatría suelen consistir en 40 mg/kg/día, en dosis divididas.

Datos recientes demuestran que se re-

quieren dosis mayores para alcanzar concentraciones terapéuticas en este grupo de pacientes.¹⁻³ La gran variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos de la población pediátrica torna necesario el monitoreo terapéutico de esta droga. En el paciente crítico en particular, el proceso patológico en sí, sumado a la administración simultánea de múltiples fármacos y a las posibles interacciones, hacen factible la aparición de modificaciones en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de este medicamento.^{4,5}

Sobre la base de la sensibilidad microbiológica comunicada en la bibliografía, la concentración inhibitoria mínima del 90% (CIM 90) de los microorganismos sensibles a vancomicina es de aproximadamente 2 mg/L. Por lo tanto, es esperable que si se mantienen concentraciones en plasma de 5-20 mg/L se obtengan una óptima penetración y concentración tisular del antibiótico.⁶

La recomendación, para pacientes con función renal normal, es el monitoreo plasmático de la droga en el cuarto y quinto días de tratamiento y al segundo día si se administran concomitantemente otras drogas nefrotóxicas.⁷

La madurez de la funcionalidad renal es un factor importante que condiciona la capacidad de eliminación de drogas por el riñón. Existen clasificaciones de edad de pacientes pediátricos, basadas en consideraciones farmacocinéticas, desarrolladas para abordar las características de poblaciones pediátricas en diferentes grados de desarrollo.^{8,9}

Actualmente en nuestro hospital no existen criterios preestablecidos para el monitoreo de vancomicina respecto de qué pacientes estudiar o qué número de muestras realizar, por lo que fue necesario definir la manera de obtener muestras y cómo modificar los regímenes de dosificación en los pacientes estudiados.

El objetivo de este estudio fue describir los esquemas de dosificación de vancomicina en pacientes admitidos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital J. P. Garrahan, registrar los valores de las concentraciones plasmáticas, determinar los regímenes de dosificación necesarios para alcanzar valles terapéuticos por encima de la CIM y analizar, en forma preliminar, si la edad condiciona la incidencia de alcanzar niveles indetectables.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo.

El período analizado fue de 11 meses, desde diciembre de 2004 hasta octubre de 2005.

Se consultaron los registros médicos y de laboratorio de los pacientes tratados con vancomicina admitidos en dos Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan (SAMIC).

Se incluyeron los pacientes que recibieron vancomicina por más de dos días.

Se excluyeron los pacientes en los que no se solicitaron concentraciones en el valle de vancomicina y aquellos cuyos valores de creatinina estuvieron por encima del intervalo normal en función de la edad según los valores de referencia recomendados por el Laboratorio Central de nuestro hospital (lactantes: 0,2-0,4 mg/dL, niños: 0,3-0,7 mg/dL, adolescentes: 0,5-1 mg/dL).

Para la determinación del valle, se obtuvo una muestra 30 min antes de la siguiente dosis, en horas de la mañana. El horario de administración se registró en las planillas de enfermería y personal de laboratorio obtuvo la muestra para luego incorporar los resultados al sistema informático de la Institución.

Las determinaciones de vancomicinemia fueron realizadas mediante la técnica de la inmunofluorescencia polarizada (TDX-FLX-Abbott), y se obtuvieron valores informados como indetectables, para concentraciones menores de 5 mg/L.

Se estratificaron los pacientes según su edad; se agruparon en menores (<) y mayores (>) de 2 años. Además, se registraron el género y el peso de los pacientes, así como los valores de los valles de vancomicina y la creatinina sérica, durante la terapia con este antibiótico.

Se documentó el esquema inicial de dosificación y las modificaciones realizadas en dicho esquema para obtener valores de valle en el intervalo deseado (entre 5 y 20 mg/L).

Las modificaciones en el régimen de administración fueron realizadas por el equipo médico o sugeridas por el farmacéutico clínico.

Se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos, V_d y $t^{1/2}$, de los pacientes estudiados por medio del programa CAPCIL 6.3 SIMKIN, Inc Pharmacokinetics Program-MICROMEDEX, mediante estimación bayesiana.

Se procesaron los datos en una base de Excel. Las variables continuas con distribución normal se expresan en medias y desvío estándar y las de distribución no normal como medianas e intervalo.

El análisis bifactorial de los datos se realizó con el programa STATA 9.0. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba de Wilcoxon o la prueba de Student, según correspondiese, con un nivel de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El número de pacientes tratados con vancomicina desde diciembre de 2004 hasta octubre de 2005 fue de 131. En 70 (71%) pacientes que recibieron el antibiótico por más de dos días, se determinaron las concentraciones plasmáticas de vancomicina en el valle. La mediana de su edad fue de 4,1 años (intervalo: 3,5 meses-21,3 años). La mediana de peso fue de 15 kg (intervalo: 5-43 kg).

La dosificación inicial, basada en la recomendación del vademécum del hospital, fue de 40 mg/kg/día cada 12 h o 60 mg/kg/día cada 6 h si el paciente presentaba compromiso del sistema nervioso central. De los pacientes incluidos, 35 tuvieron un esquema inicial de 40 mg/kg/día cada 12 h y 16 pacientes, de 60 mg/kg/día cada 6 h. Se excluyeron 19 pacientes por presentar insuficiencia renal (Figura 1).

De los pacientes estudiados, 25 fueron <2 años (12 mujeres y 13 varones) y 26 > 2 años (20 mujeres y 6 varones). Solo 5 pacientes fueron mayores de 12 años (rango: 12-21 años).

La mediana de la creatinina en los pacientes analizados > y < de 2 años, fue 0,36 mg/dL (rango: 0,27-1,09 mg/dL).

Se obtuvieron con más frecuencia niveles indetectables en el grupo que recibió el antibiótico cada 12 h (40 mg/kg/día), principalmente los pacientes de menor edad (Gráfico 1).

Los pacientes con dosaje indetectable menores de dos años fueron 14 y los mayores fueron 9, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p= 0,063).

Gráfico 1. Dosaje de vancomicina en función de la edad para pacientes mayores de 2 años y menores de esa edad.

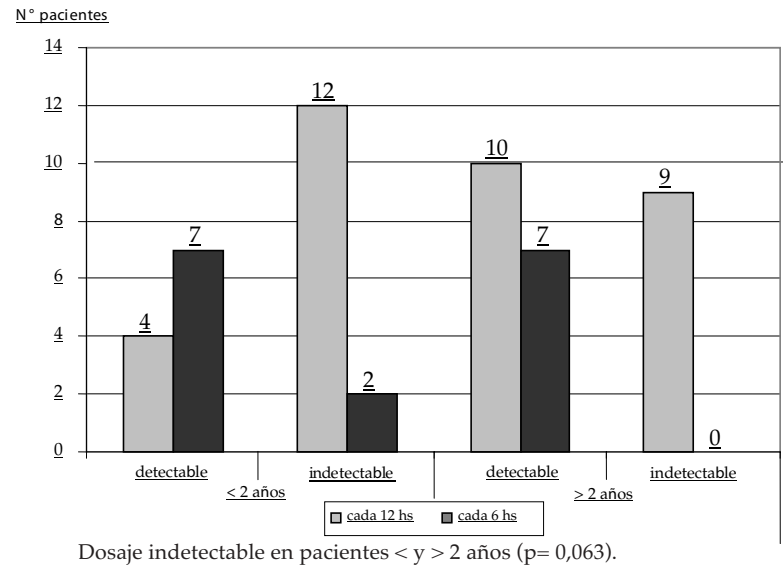
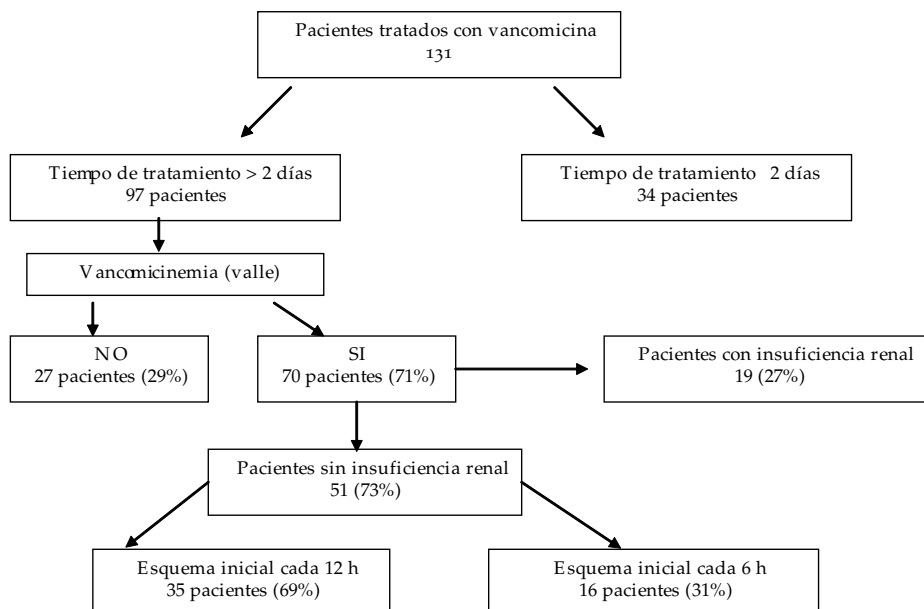


Figura 1. Resultados del monitoreo terapéutico de vancomicina en pacientes de una unidad de cuidados intensivos pediátricos, período diciembre 2004-octubre 2005 (11 meses).



De los 35 pacientes que tuvieron el régimen cada 12 h, 21 (60%) tuvieron dosaje indetectable en valle. Se realizaron correcciones en el esquema de dosificación a 18 de ellos. Se alcanzaron concentraciones terapéuticas de vancomicina en valle en 10 pacientes a los que se aumentó la frecuencia y en 7 pacientes a los que se aumentó la dosis y la frecuencia. Solo un paciente al que se aumentó la dosis continuó con concentraciones indetectables en plasma.

De los 16 pacientes que tuvieron el régimen cada 6 h, solo 2 (12,5%) tuvieron dosaje indetectable.

El número de correcciones, en los regímenes de dosificación, necesarios para alcanzar valles terapéuticos tuvo una mediana de 2 (intervalo: 1-4).

La mayor parte de las modificaciones en el régimen de dosificación, consistieron en aumentar la frecuencia de administración, sin modificar la dosis/kg/día (Gráfico 2).

La mediana del régimen de dosificación para el grupo de menor edad fue de 50 mg/kg/día, cada 6 h y para el de mayores de 2 años fue de 40 mg/kg/día, cada 6 h.

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos de los pacientes estudiados. La mediana (intervalo) del Vd para los menores de 2 años fue 0,682 (0,504-1,06) L/kg y para los mayores de 2 años fue 0,685 (0,389-1,198) L/kg, sin encontrarse diferencias significativas ($p=0,98$).

La mediana (intervalo) del $t^{1/2}$ para los menores

de 2 años fue 6,12 (2,66-17,49) h y para los mayores de 2 años fue 4,88 (3,59-15,4) h, sin diferencias significativas ($p=0,54$).

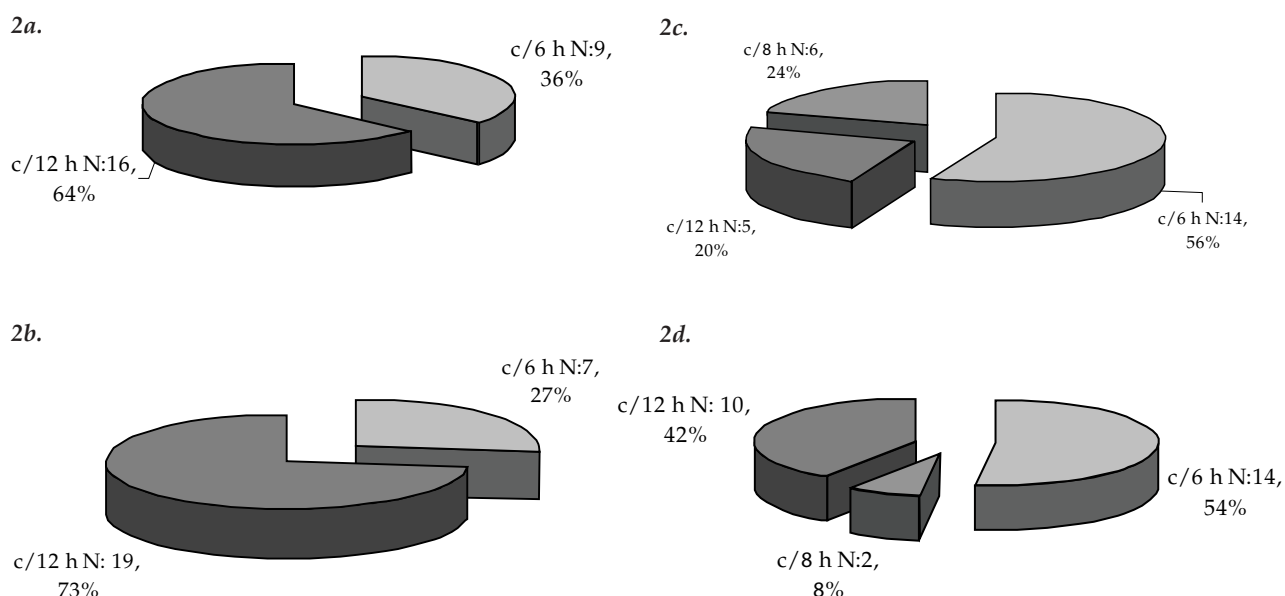
DISCUSIÓN

Es común que los pacientes críticos presenten alteraciones en los parámetros farmacocinéticos de una amplia variedad de fármacos,⁴ por lo que resulta inadecuado implementar pautas rígidas de dosis y frecuencia. Para aquellos fármacos en los que es posible obtener concentraciones plasmáticas y a posteriori modificar la pauta de administración, es conveniente adaptar el régimen de dosificación en forma individualizada, con el fin de alcanzar las concentraciones terapéuticas establecidas.

En el presente estudio, el antibiótico se prescribió inicialmente en forma empírica. Más allá de eso, es importante mantener concentraciones terapéuticas en estos casos, debido al riesgo de aparición de microorganismos resistentes por exposición a concentraciones subterapéuticas del antibiótico.

Observamos una amplia variabilidad en el régimen de dosificación dentro del grupo de pacientes estudiados con el fin de obtener concentraciones de valle terapéuticas. Los pacientes de menor edad, en su mayoría, tuvieron que cambiar a esquemas de dosificación más frecuentes o a dosis más altas, y

Gráfico 2. Porcentaje de regímenes de dosificación. a) iniciales para menores de 2 años, b) inicial para mayores de 2 años, c) final para menores de 2 años, d) finales para mayores de 2 años.



hubo que adaptar la pauta de administración según las concentraciones plasmáticas de vancomicina y no basarse en un esquema rígido de administración. Esto también se verifica en trabajos publicados previamente.¹

Al dividir la población en mayores y menores de 2 años, observamos que con el régimen inicial cada 12 h para menores de 2 años, se obtuvieron mayormente concentraciones indetectables del antibiótico.

En un principio, al analizar los esquemas iniciales de dosificación y las concentraciones obtenidas, los dos grupos estudiados parecían comportarse de manera distinta pero al realizar las pruebas estadísticas correspondientes no obtuvimos diferencias significativas. El análisis de los parámetros farmacocinéticos y esquemas finales de dosificación para ambos grupos, no mostró una diferencia significativa entre ellos, lo que permite suponer que podrían implementarse iguales esquemas de dosificación para toda la población en estudio.

Observamos que quienes necesitaron correcciones, alcanzaron los niveles deseados con 1 ó 2 correcciones, en su mayoría; esto coincide con lo expresado en la bibliografía.^{1,2}

Al evaluar los regímenes necesarios para alcanzar las concentraciones plasmáticas deseadas observamos que, en general, se requirió aumentar la frecuencia de administración para ambos grupos, situación que se condice con las recomendaciones generales de dosificación de vancomicina para pacientes pediátricos.¹⁰ Los gráficos de los grupos de pacientes, divididos según la frecuencia de administración que generó concentraciones plasmáticas, mostrarían una tendencia de los pacientes de menor edad a adaptarse mejor a regímenes de dosificación más frecuentes; a su vez, los de mayor edad, podrían adaptarse a un régimen de administración de dos veces por día. No se realizó un aprueba estadística sobre estos datos, debido lo reducido de la muestra en cada grupo.

Al no haber diferencias significativas entre las medianas de los esquemas de dosificación para ambos grupos podría inferirse la posibilidad de implementar pautas iniciales comunes para la población estudiada. Cabe aclarar que debido al bajo número de pacientes de la muestra, sumado al hecho de que el grupo de pacientes mayores de 2 años tuvo una mediana de edad de 9,11 años, no hemos logrado evaluar la posible existencia de "una diferencia significativa" respecto del grupo de menor edad.

La CIM de vancomicina para microorganismos sensibles varía entre 0,25 y 4 mg/L.¹¹⁻¹³

Este fármaco es un antibiótico tiempo dependiente, lo que significa que se deben mantener las concentraciones en 4-5 veces la CIM en todo el intervalo. Concentraciones por encima de estos valores no logran mejorar la eficacia de este tipo de antibiótico. Este es el argumento racional de varios autores para eliminar la obtención de picos plasmáticos.¹⁴⁻¹⁹

Resulta importante aclarar que, en la actualidad, las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) donde se realizó este estudio no cuentan con un sistema de dosis unitarias de antibióticos que reduzca el riesgo de error en la preparación y estandarice la forma de administración de las drogas.

Sería importante realizar un estudio prospectivo, que incorpore nuevas variables; a) preparar el antibiótico en forma centralizada por la farmacia, b) estudiar la correlación de las concentraciones plasmáticas del antibiótico con la clínica del paciente, c) reevaluar nuevos esquemas iniciales de dosificación.

CONCLUSIONES

Al observar sólo a los pacientes que tuvieron dosajes de vancomicina (71%), se presenta la posibilidad de un sesgo de selección, que no existiría de haberse solicitado a todos los pacientes niveles de vancomicina en plasma. La diferencia atribuida no se debe al criterio de los autores o a la criticidad de los pacientes, sino a la falta de normativas en las solicitudes de dosajes al laboratorio, ya que esta determinación es de reciente inclusión en el método de trabajo de la institución.

Los resultados del presente estudio confirman la necesidad de monitorizar la concentración plasmática de este antibiótico en pacientes críticos para lograr alcanzar niveles terapéuticos, debido al amplio intervalo de regímenes de dosificación requeridos en los pacientes estudiados. La intervención procura disminuir la incidencia de obtención de valores indetectables de vancomicina y de esta manera minimizar la generación de resistencia por exposición de microorganismos a concentraciones subterapéuticas y, en caso de sensibilidad, adecuarlo para lograr una respuesta clínica.

El análisis de los esquemas finales de dosificación y los parámetros farmacocinéticos mostró que podrían implementarse iguales esquemas de dosificación, con una administración más frecuente que la planteada inicialmente, para toda la población estudiada. ■

Agradecimientos

Al equipo médico y de enfermería UCI 44 y UCI 45, Hospital Nacional de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan"; personal de Laboratorio encargado de realizar las extracciones y determinaciones plasmáticas de vancomicina.

BIBLIOGRAFÍA

- Glover M, Cole E, Wolfsdorf J. Vancomycin dosage requirements among pediatric intensive care unit patients with normal renal function. *J Crit Care* 2000; 15(1):1-4.
- Chang D, Liem L, Malogowkin M. A prospective study of vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:969-974.
- Rodvold KA, Everett JA, Prika RD, et al. Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33:32-51.
- Ruza Tarrío F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2ª Ed. Madrid: Ediciones Norma SL; 1994; págs.77-83.
- Pea F, Porreca L, Balardo M, Furlanut M. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(3):329-35.
- Karam CM, McKinnon PS, Neuhauser MM, Rybak MJ. Outcome Assessment of Minimizing Vancomycin Monitoring and Dosing Adjustments. *Pharmacotherapy* 1999; 19(3):257-266.
- Tobin CM, Darville JM, Thomson AH, et al. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is there a consensus view? The results of a UK national external quality assessment scheme for antibiotic assays questionnaire. *Antimicrob Chemother J* 2002; 50:713-718.
- Hayton WL. Maturation and Growth of Renal Function: Dosing Renally Cleared Drugs in Children. *AAPS PharmSci* 2000; 2(1):article 3.
- Tetelbaum M, Finkelstein Y, Nava-Ocampo AA, Koren G. Back to Basics: Understanding Drugs in Children: Pharmacokinetic Maturation. *Pediatr Rev* 2005; 26:321-328.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook. 12 ed. Hudson OH: Lexi-Camp Inc. 2005.
- Ackerman BH, Vannier AM, Eudy EB. Analysis of vancomycin time-kill studies with *Staphylococcus* species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1766-1769.
- Cunha BA. Vancomycin. *Med Clin North Am* 1995; 79:817-831.
- Peetermans WE, Hoogeterp J, Hazekamp-van Dokkum AM, et al. Antistaphylococcal activities of teicoplanin and vancomycin in vitro and in an experimental infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1869-1874.
- Cantu TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations: Reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 1994; 18:533-543.
- Freeman CD, Quintiliani R, Nightingale CH. Vancomycin therapeutic drug monitoring: Is it necessary? *Ann Pharmacother* 1993; 27:594-598.
- Moerreling RC. Monitoring serum vancomycin levels: Climbing the mountain because it is there. *Clin Infect Dis* 1994; 18:544-546.
- Saundees NJ. Why monitoring peak vancomycin concentrations? *Lancet* 1994; 344:1748-1750.
- Thomas MP, Steele RW. Monitoring serum vancomycin concentrations in children: Is it necessary? *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:351-353.
- Watanabe T, Ohashi K, Matsui K and Kubota T. Comparative studies of the bactericidal, morphological and post-antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Chemother J* 1997; 39:471-476.