



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD ICSa

ÁREA ACADEMICA DE FARMACIA

MAESTRIA EN FARMACIA CLÍNICA

PROYECTO TERMINAL

**MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE VANCOMICINA EN
PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO**

Para obtener el grado de Maestro en
Farmacia Clínica

PRESENTA

LF. Nancy de Yanira Sánchez Benítez

Director(a)

Dra. Ana Luisa Robles Piedras

Codirector(a)

Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal

Pachuca de Soto, Hidalgo., México., febrero 2025.

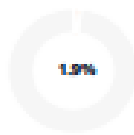
Scan details

Scan time:
September 10th, 2024 at 14:27 UTC

Total Pages:
72

Total Words:
17866

Plagiarism Detection



Types of plagiarism		Words
Identical	1%	178
Minor Changes	0%	1
Paraphrased	0.9%	162
Omitted Words	0%	0

AI Content Detection



Text coverage
☒ AI text
☐ Human text

Plagiarism Results: (20)

Monitorización de concentraciones plasmáticas de vancomicina en pacie... 0.5%

<https://www.ilaphar.org/monitorizacion-de-concentraciones-plasmaticas-de-vancomicina-en-pacientes-critico...>

Salvar a la navegación principal Salvar al contenido principal Salvar al pie de página ILAPHAR | Revista de la OFEL Revista de la Onga...

cap212.pdf 0.4%

<https://www.ssfh.es/bibliotecavirtual/fttomo1/cap212.pdf>

M.V.Calvo,M.J.García,J.Martínez,M.M.Fernández

2.12. Farmacocinética clínica M. V. CALVO M. J. GARCÍA J. MARTÍNEZ M. M. FERNÁNDEZ 1 INTRODUCCIÓN La Farmacocinética Clínica contribuy...

LIBRO 2 / 2 curso 12-04.ok 0.3%

https://www.ssfh.es/bibliotecavirtual/curso_actualizacion2/lib2_cap.1.pdf

Jesus

LIBRO 2 / 2 curso 12-04.ok 21/11/05 12:28 Página 4 FORMACIÓN CONTINUADA PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL II 2.1 LA UNIDAD DE FARMACOC...

MÓDULO 10. FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA 0.3%

<https://ssfh.es/wp-content/uploads/2020/12/m%3F%3Fmodulo-10-farmacocin%3F%3Fetica-y-farmacogen%3F%3F...>

FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA Lores Bellón Medall 1. Introducción 2. Unidad funcional de Farmacocinética Clínica 2.1. Recursos human...

Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías por el apoyo económico brindado durante la realización de este proyecto, con el número de beca:
820242.

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi reconocimiento a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo en especial a la coordinadora de la maestría en farmacia clínica, la Dra. Claudia Velázquez González, por la formación académica que me brindó desde la licenciatura, y ahora con la obtención del grado de maestra, por fomentar no solo los conocimientos sino también por creer en mí.

Esta investigación no habría sido posible sin el apoyo de la Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, a quién agradezco no solo por su tiempo y orientación, sino también por la asistencia académica brindada al proporcionar información importante para el desarrollo de esta investigación.

En especial agradezco a mi mentora la Dra. Ana Luisa Robles Piedras, por enseñarme el valor de mi profesión y el camino que debo seguir, por todo su apoyo en cada etapa de este proyecto de mi vida, sin su tiempo y paciencia, nada de esto hubiera sido posible.

A mis padres por formar en mí a una persona persistente y soñadora.

A mi hermano por el apoyo incondicional que a lo largo de mi vida siempre me ha dado, su amor y sus consejos han fortalecido mi corazón y espíritu.

A mi amado esposo y mi amada hija por acompañarme en ese sueño y por creer en mí. ¡lo logramos!

“El éxito no es el final, el fracaso no es fatal:
es el coraje de continuar lo que cuenta”.

“Winston Churchill”

INDICE

I.	Introducción	17
II.	Antecedentes	19
III.	Marco Teórico	21
3.1.	Farmacología	21
3.1.1.	Farmacodinamia	22
3.1.2.	Farmacocinética	22
3.1.2.1.	Absorción	23
3.1.2.2.	Distribución	23
3.1.2.3.	Metabolismo	24
3.1.2.4.	Eliminación	24
3.2.	Factores Individuales que modifican la Farmacocinética de Vancomicina	25
3.2.1.	Edad	26
3.2.2.	Peso	27
3.2.3.	Otras Condiciones	27
3.3.	Modelos Farmacocinéticos	29
3.3.1.	Estimaciones de Población	29
3.3.2.	Modelo Bayesiano	30
3.3.3.	Modelo Sawchuk-Zaske	30
3.4.	Monitorización Farmacocinética de Vancomicina	31
3.5.	Proceso para la extracción de la toma de muestra	34
IV.	Justificación	36
V.	Planteamiento del problema	37
VI.	Hipótesis	38
VII.	Objetivo General	39
7.1.	Objetivos específicos	39
VIII.	Metodología	40
8.1.	Tipo de estudio	40
8.2.	Criterios de Inclusión	40
8.3.	Criterios de Exclusión	40
8.4.	Etapas del estudio	41
8.4.1.	FASE I: Construcción de la base de datos	42

8.4.2.	FASE II: Cálculo de parámetros clínicos y farmacocinéticos determinados por la prescripción convencional	43
8.4.2.1.	Registro de datos antropométricos de los pacientes	44
8.4.2.2.	Selección del modelo farmacocinético	45
8.4.2.3.	Evaluación de la función renal en base a la depuración de creatinina	46
8.4.2.4.	Registro de la concentración de Vancomicina	48
	FASE III. Cálculo de la dosis e intervalo ideal de Vancomicina	50
8.4.3.	determinada por método individualizado	
	FASE IV. Comparación del método indicado por el médico vs método	51
8.4.4.	individualizado	
IX.	Resultados	53
	Cálculo de parámetros clínicos y farmacocinéticos determinados por	54
9.1.1.	la prescripción convencional	
9.1.2.	Comportamiento de Creatinina Sérica	54
9.1.3.	Comportamiento de creatinina Sérica vs Aclaramiento de Creatinina	56
9.1.4.	Cálculo de parámetros farmacocinéticos aplicando ClinCalc®	58
9.1.4.1.	Medición de la concentración de Vancomicina	58
9.1.4.2.	ABC/CIM	59
9.1.4.3.	Cálculo de la dosis ideal determinada por método individualizado con el software de acceso libre ClinCalc®	60
	Comparación de la prescripción por método indicado por el médico vs	62
9.1.4.4.	prescripción por método individualizado	
X.	Análisis de Resultados	64
XI.	Conclusiones	68
XII.	Aplicación práctica	69
12.1.1.	Ejemplo de monitorización de Vancomicina en la práctica clínica de pacientes tratados aplicando el software de acceso libre, ClinCalc®	69
12.1.2.	Identificación de la población	69
12.1.3.	Cálculo de parámetros farmacocinéticos determinados por prescripción convencional con ayuda de software ClinCalc®	70
12.1.4.	Cálculo de dosis de impregnación y de mantenimiento, determinación del ABC y C_{min} prescripción por método convencional.	70

12.1.5.	Cálculo de dosis de impregnación y de mantenimiento inicial y determinación de ABC y C_{min} prescripción por método individualizado.	71
12.1.6.	Intervención farmacéutica para ajuste de dosis.	72
XIII.	Recomendaciones	74
XIV.	Referencias	78
XV.	Glosario	82
	Anexos	84

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación de estimaciones poblacionales para determinar las variables farmacocinéticas iniciales	30
Tabla 2.	Datos necesarios para realizar Monitorización de Vancomicina	32
Tabla 3.	Comparación de los valores promedio ($\pm$ D.E.) de aclaramiento de creatinina, $C_{\min}$ y ABC, la comparación entre la dosificación convencional vs dosificación individualizada.	53
Tabla 4.	Principales diagnósticos de los pacientes críticos incluidos inicialmente en el estudio (n=168)	54
Tabla 5.	Determinación de las mediciones de Creatinina Sérica de la población en estudio durante el tratamiento con Vancomicina	55
Tabla 6.	Ejemplo de las mediciones de creatinina sérica y del aclaramiento de creatinina medidos en tres pacientes y en cuatro momentos durante su tratamiento con Vancomicina	56
Tabla 7.	Representación de la diferencia de la dosis diaria administrada vs dosis diaria recomendada	61
Tabla 8.	Base de datos de los pacientes analizados al inicio de su tratamiento con Vancomicina	70
Tabla 9.	Base de datos de los pacientes a los que se les realizó ajuste de dosis de mantenimiento al inicio del tratamiento con Vancomicina	71
Tabla 10.	Monitorización de Vancomicina en un paciente con enfermedad renal	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Fases para el registro de los pacientes y el cálculo de parámetros clínicos y farmacocinéticos (FC)	41
Figura 2.	Ejemplo de los datos que se recopilaron en cada sección en la base de datos para calcular los parámetros farmacocinéticos de acuerdo a la prescripción convencional y de acuerdo al método individualizado	42
Figura 3.	Ejemplo de registro de los datos antropométricos de los pacientes en el software ClinCalc®	44
Figura 4.	Clasificación de los diferentes modelos farmacocinéticos para realizar monitorización de Vancomicina	45
Figura 5.	Ejemplo de la asignación del modelo farmacocinético para calcular el aclaramiento del fármaco, el volumen de distribución, con método Bayesiano, es decir con un nivel de Vancomicina	46
Figura 6.	Ejemplo de la captura de datos para la evaluación de la función renal	47
Figura 7.	Ejemplo del registro de los pacientes que no contaban con concentración sérica de Vancomicina	48
Figura 8.	Ejemplo del registro de los datos de concentración sérica de Vancomicina.	49
Figura 9.	Ejemplo del cálculo de la dosis que debió recibir el paciente y de los parámetros farmacocinéticos que alcanzaría con la dosis sugerida por ClinCalc®	50
Figura 10.	Ejemplo del perfil tiempo-concentración con la dosis e intervalo sugerido por el software	51
Figura 11.	Ejemplo de la comparación entre el método de prescripción indicado por el médico vs método individualizado	52
Figura 12.	Representación gráfica del comportamiento de creatinina sérica en tres pacientes que recibieron Vancomicina	56
Figura 13.	Representación gráfica del comportamiento del aclaramiento de creatinina en tres pacientes con Vancomicina	57

Figura 14.	Representación gráfica de C_{min} , en la que se puede observar la variabilidad inter e intra individual	58
Figura 15.	Representación gráfica de ABC/CIM que alcanzaron los pacientes que recibieron tratamiento con Vancomicina	59
Figura 16.	Representación gráfica de la C_{min} de Vancomicina de acuerdo a la dosis diaria administrada calculada por el peso del paciente	60
Figura 17.	Representación gráfica de la comparación del régimen de dosificación convencional vs método individualizado	62
Figura 18.	Representación gráfica del ABC/CIM determinados por los métodos de prescripción indicado por el médico y el calculado por el software	63
Figura 19	Proceso para llevar a cabo Monitorización de Vancomicina	75
Figura 20.	Proceso para la obtención de la muestra de Vancomicina y el ajuste de dosis	77

DEFINICIÓN DE ABREVIATURAS

ABC/CMI: Área bajo la curva sobre la concentración mínima inhibitoria

C_{máx}: Concentración máxima

C_{min}: Concentración mínima del fármaco

ClCr: Aclaramiento de Creatinina

ClVc: Aclaramiento de Vancomicina

FPIA: Fluorescence Polarization Immuno Assay

INER: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

MTF: Monitorización Terapéutica de Fármacos

Pi: Peso Ideal

t $\frac{1}{2}$: Tiempo de Vida media

TSR: Terapia de Sustitución Renal

Vd: Volumen de distribución

Vdc: Volumen de distribución compartimental

Vdp: Volumen de distribución periférico

RESUMEN

La importancia de la monitorización terapéutica de fármacos de estrecho margen terapéutico como la Vancomicina y la aplicación de los principios de la farmacocinética clínica en la prescripción, constituye un avance relevante para alcanzar objetivos terapéuticos en los pacientes críticos, la MTF permite también minimizar el riesgo del fracaso terapéutico o el desarrollo de reacciones adversas graves como la nefrotoxicidad. Los objetivos terapéuticos se alcanzan al analizar la variabilidad poblacional, es decir al estudiar aquellas características que modifican la farmacocinética de Vancomicina y que se presentan entre individuos como la edad, el peso, talla, género, estado clínico entre otras y la variabilidad intraindividual, es decir los cambios farmacocinéticos que se presentan en un mismo individuo en diferentes momentos de su condición clínica. El objetivo de esta tesis fue analizar las concentraciones de Vancomicina medidas en pacientes en estado crítico, aplicando los principios de la farmacocinética con el uso del software ClinCalc®, para generar evidencia que justifique la individualización de la terapia.

Inicialmente se evaluaron de manera retrospectiva las concentraciones séricas de Vancomicina en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del INER, medidas como parte de la rutina clínica, durante el periodo 2018, 2019. Fueron 168 pacientes a los que se les administró Vancomicina y de acuerdo a los criterios de exclusión la muestra de la población se conformó de 22 pacientes de género femenino y 19 pacientes masculinos, pacientes a los que se les midieron concentraciones del fármaco. Al determinar los parámetros farmacocinéticos de los pacientes calculados a partir de la dosis indicada por el médico y con ayuda del software ClinCalc®, se encontró que el valor promedio de creatinina sérica de la población en estudio fue de 2.39 ± 1.34 mg/dL ($\pm$ DE). Además, la investigación encontró que los valores de creatinina sérica son inversamente proporcionales a los valores de aclaramiento de creatinina, obteniendo un valor de R^2 de creatinina sérica de 86% y un valor de R^2 93% en el aclaramiento de creatinina. Al definir la concentración de Vancomicina ideal para los pacientes basados en las características individuales y las concentraciones medidas del fármaco, se encontró que únicamente 10 pacientes presentaron una C_{min} dentro del intervalo terapéutico recomendado (15 a 20 mg/L), 27 pacientes se encontraron con concentraciones tóxicas y 4 en niveles subterapéuticos; respecto al ABC solo 15 pacientes estaban dentro del rango de efectividad, es decir el ABC de 400-600 μ g/h/mL, 5 pacientes se encontraron en niveles subterapéuticos y 21 pacientes se encontraron en niveles tóxicos.

En esta investigación también se compararon las dosis administradas a los pacientes en el hospital con respecto al esquema propuesto por el software, los resultados demostraron que no hay una correlación entre ambos esquemas terapéuticos, debido a que el valor de R^2 fue de 0.078%.

En México, la monitorización es limitada y requiere mayor participación del farmacéutico clínico. La monitorización farmacocinética es esencial en pacientes críticos debido a su alta variabilidad en la respuesta a la terapia. Se recomienda basar la dosificación en el parámetro ABC/MIC, manteniéndose entre 400 y 600 $\mu\text{g/h/mL}$ para una respuesta terapéutica efectiva y segura.

ABSTRACT

The importance of therapeutic monitoring of drugs with a narrow therapeutic margin such as Vancomycin and the application of the principles of clinical pharmacokinetics in prescribing is a relevant advance to achieve therapeutic objectives in critically ill patients, and MTF also allows minimizing the risk of therapeutic failure or the development of serious adverse reactions such as nephrotoxicity. Therapeutic objectives are achieved by analyzing population variability, by studying those characteristics that modify the pharmacokinetics of Vancomycin and that occur between individuals such as age, weight, height, gender, clinical status, among others, and intraindividual variability, the pharmacokinetic changes that occur in the same individual at different times of their clinical condition. The objective of this thesis was to analyze the concentrations of Vancomycin measured in critically ill patients, applying the principles of pharmacokinetics with the use of ClinCalc® software, in order to generate evidence that justifies the individualization of therapy.

Initially, the serum concentrations of Vancomycin in patients of the Intensive Care Unit of INER, measured as part of the clinical routine, during the period 2018, 2019, were evaluated retrospectively. There were 168 patients who were administered Vancomycin and according to the exclusion criteria the sample population consisted of 22 female patients and 19 male patients, patients to whom drug concentrations were measured. Upon determining the pharmacokinetic parameters of the patients calculated from the dose indicated by the physician with the help of ClinCalc® software, it was found that the average serum creatinine value of the study population was 2.39 ± 1.34 mg/dL ($\pm$ DE). In addition, the research found that serum creatinine values are inversely proportional to creatinine clearance values, obtaining a serum creatinine R² value of 86% and a creatinine clearance R² value of 93%. When defining the ideal Vancomycin concentration for patients based on individual characteristics and measured drug concentrations, it was found that only 10 patients presented a C_{min} within the recommended therapeutic range (15 to 20 mg/L), 27 patients were found with toxic concentrations and 4 at subtherapeutic levels; with respect to ABC only 15 patients were within the effective range, i.e. ABC of 400-600 µg/h/mL, 5 patients were found to have a C_{min} within the recommended therapeutic range (15 to 20 mg/L). 27 patients were found with toxic concentrations and 4 at sub-therapeutic levels; with respect to ABC only 15 patients were within the effective range, ABC of 400-600 µg/h/mL, 5 patients were found at sub-therapeutic levels and 21 patients were found at toxic levels.

This research also compared the doses administered to patients in the hospital compared to the scheme proposed by the software; the results showed that there is no correlation between both therapeutic schemes, since the R2 value was 0.078.

In Mexico, monitoring is limited and requires greater participation of the clinical pharmacist. Pharmacokinetic monitoring is essential in critically ill patients due to their high variability in response to therapy. It is recommended to base dosing on the ABC/MIC parameter, keeping between 400 and 600 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ for an effective and safe therapeutic response. Currently, in some hospitals in Mexico, serum levels of vancomycin are measured, but without applying pharmacokinetic principles due to the lack of qualified personnel for an adequate interpretation, which limits its therapeutic impact, so that the prescription continues to be empirical, which highlights the need to improve the practices of prescription and monitoring of the drug.

I. INTRODUCCIÓN

Muchas veces nos preguntamos ¿por qué se producen efectos negativos en los pacientes?, efectos que solo veríamos si se administran a dosis altas, o bien, ¿por qué la terapia fracasó? La respuesta a estas interrogantes se remontan al siglo XVI en el que Paracelso llegó a la conclusión de que para que una sustancia sea tóxica o provoque efectos negativos dependerá de la dosis, con su frase célebre “Dosis solafacit venenum” (Paracelso, XVI), no obstante, hay que considerar que una misma dosis puede producir diferentes respuestas en los pacientes o en el mismo paciente e incluso en diferentes momentos y esto se debe a la concentración que alcanza un fármaco en el plasma, por lo tanto la concentración es el parámetro ideal que orienta sobre las decisiones clínicas que se deben tomar para que el paciente alcance niveles terapéuticos seguros y efectivos (Escobar, 2016).

Una dosis de un fármaco va a producir diferente respuesta farmacológica en varios pacientes (**variabilidad interindividual**) e incluso en el mismo paciente (**variabilidad intraindividual**); algunos factores que van a influir en la respuesta farmacológica son el estado de salud, las características químicas y físicas del fármaco, las interacciones con otros fármacos, la edad y peso del paciente, entre otros y estos factores marcan la importancia de que se lleve a cabo la Monitorización de fármacos (**MTF**) como la Vancomicina ya que por sus características y la complejidad de su uso en pacientes graves es que se justifica realizar la Monitorización de Vancomicina (Arribas, 2010).

La MTF consiste en medir la concentración de fármaco en sangre o algún otro fluido biológico y analizar e interpretar el resultado para emitir recomendaciones que contribuyan a realizar ajustes de dosis que permitan alcanzar los objetivos terapéuticos del tratamiento, es decir que la terapia sea efectiva y segura (Escobar et al., 2012).

La monitorización de la Vancomicina es necesaria debido a que existe dificultad para determinar a qué dosis el tratamiento es seguro y efectivo; además, la monitorización busca establecer una relación entre la dosis administrada y el nivel plasmático alcanzado, ya que después de la administración de un tratamiento con este antibiótico pueden existir tres posibles escenarios, *el primer escenario*, que resulte en niveles subterapéuticos, lo que conlleva al fracaso de la terapia y alta probabilidad de generar resistencia a la Vancomicina; *segundo*, que se alcancen niveles tóxicos, que determinan la aparición de reacciones adversas, tales como la nefrotoxicidad y ototoxicidad, o en caso de una administración incorrecta, la aparición del síndrome del hombre rojo, lo que condicionaría la suspensión de

la terapia; y por último, el resultado que clínicamente se espera, es decir un nivel plasmático de efectividad y de seguridad, o en otras palabras, el éxito de la terapia (Álvarez et al., 2008).

En la actualidad se busca que los esquemas terapéuticos dejen de ser empíricos y en su lugar, la terapia sea individualizada y monitorizada, pues no solo se trata de medir concentraciones del fármaco en sangre, sino que también se analice e interprete el resultado para emitir recomendaciones que contribuyan a realizar ajustes de dosis, que permitan alcanzar una concentración plasmática efectiva y segura en el paciente, es decir que tenga un impacto positivo en la terapia y es el farmacéutico hospitalario en quien recae esta responsabilidad (Escobar, 2016).

Por otro lado, se sabe que en México existe poca evidencia de que se realice MTF y específicamente al realizar búsqueda de monitorización de Vancomicina se encuentran investigaciones en otros países, pero en México existe poca evidencia; por ejemplo, en algunos hospitales de tercer nivel como el Hospital Nacional de Cardiología miden niveles de vancomicina, pero omiten el análisis de la medida con las condiciones clínicas del paciente, por lo que resulta imprescindible que el Farmacéutico hospitalario contribuya a llevar a cabo MTF (Robles y González, 2009).

La MTF se debe realizar de forma continua para identificar el momento exacto en el que se requiere de un nuevo ajuste de dosis, sin embargo, no todos los fármacos son candidatos para ser monitorizados, los criterios que debe reunir un fármaco para ser monitorizados son: **alta variabilidad farmacocinética** intra e interindividual, **estrecho margen terapéutico**, en los que se sospecha de la relación concentración – efecto o concentración - toxicidad, por ejemplo: Anticonvulsivantes como Ácido valproico, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital; Antibióticos como: Gentamicina, Amikacina, Tobramicina, Vancomicina, Cardiovasculares como Digoxina, Cafeína; Antirretrovirales como Atazanavir, Lopinavir, Efavirenz, Nevirapina entre otros, y los Inmunosupresores: Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus, Citotóxicos, Antifúngicos y Neurolépticos (Arribas, 2010).

II. ANTECEDENTES

En 1932 Widmark pudo relacionar la monitorización de fármacos y los años siguientes fueron una época crucial para la monitorización de fármacos, ya que se logró demostrar la concentración de analitos en sangre, siendo que para el año de 1948 se cuantifica por primera vez en sangre, la concentración de estreptomina y penicilina y dos años más tarde, se mide quinidina en sangre (Cáceres y Paulo, 2007).

Para el año 1950 fue la primera vez que surgió la idea de que la medida de las concentraciones de los fármacos en los pacientes podía ser utilizada para mejorar o controlar los tratamientos (Escobar, 2016). Una década más tarde, entre los años de 1960 a 1969 surge la farmacocinética clínica, según G. Levy, considerado su fundador, es: *“una disciplina de las ciencias de la salud que se utiliza los principios de la farmacocinética y farmacodinamia para alcanzar objetivos clínicos individuales y minimizar la toxicidad”* (Calvo et al., 2022).

En 1965 se realizó una investigación sobre la importancia de la monitorización de fármacos, ya en la década de los 70's, se lleva a cabo la primera por medio de cromatografía, y en el año de 1978 aparecen las primeras monitorizaciones de fármacos por introducción del Inmunoensayos (Domínguez et al., 2022). Para el año 1981 se lleva a cabo la monitorización terapéutica de betalactámicos a través del primer inmunosensor para monitorización de fármacos (García y Fernández, 2001)

Luego en 1981, la Compañía Abbott Laboratories presenta un sistema de monitorización de fármacos, el TDx Analyzer® aún en uso hoy en día, el cual se basa en la técnica del FPIA (Fluorescence Polarization ImmunoAssay, por sus siglas en inglés). Se trata de un inmunoensayo homogéneo competitivo, de polarización fluorescente que usa complejos de Anticuerpo-Antígeno como medio para generar un resultado perceptible; el sistema fue diseñado para la detección y cuantificación de opiáceos en la sangre (Lee, 1989). Más tarde el analizador TDx Analyzer® de Abbott permitió detectar y cuantificar antibióticos como Tobramicina, Amikacina, Gentamicina y Vancomicina en pacientes con meningitis bacteriana, y la muestra en la que se determinaron los niveles séricos de estos antibióticos fue en el líquido cefalorraquídeo (Jandreski, 1993).

Para el año de 1990, se dieron a conocer técnicas cromatográficas sofisticadas, paquetes de software para diseñar planes de tratamiento, y en 1992 se crea el primer software MW/Pharm® para calcular estos planes de tratamiento, los que deben incluir la dosis,

intervalo y duración del tratamiento, (Buelga, 2005) y tan solo un año más tarde en 1991 lanzan el sistema TDxFlx®, que incluye funciones de acceso aleatorio. Posteriormente introdujeron el Axsym®, Aeroset® y Architect®, softwares analíticos que concentran una amplia variedad de inmunoensayos, así Amikacina y Gentamicina están disponibles en TDx®, Architect® y Aeroset; sin embargo, Tobramicina y Vancomicina únicamente están disponibles en Axsym® y TDx® (Jandreski, 1993).

En 2004 se establece la relación entre la farmacogenética con la monitorización de fármacos, y posteriormente en 2010 se establece la utilidad clínica de la monitorización de β -lactámicos en pacientes en estado crítico (Villena et al, 2014).

En el año 2009 en México se llevó a cabo una investigación de Monitoreo terapéutico de Vancomicina en el Instituto Nacional de Cardiología, en el que se analizaron los datos obtenidos a partir de 295 pacientes sépticos, en un intervalo de edad de 18 a 65 años a los cuales se les administró Vancomicina, el análisis demostró que solo el 44% de los valores de niveles de concentración medidos, se encontraban en niveles terapéuticos, el resto **fueron niveles tóxicos** o ineficaces; también se encontró que los niveles plasmáticos de Vancomicina en los pacientes mostraban una amplia variación consecuencia de una gran variabilidad interindividual (Robles y González, 2009).

En México, durante el año 2022 se llevó a cabo un estudio en el que se analizó la eficacia terapéutica de la Vancomicina que se les administró a los pacientes en la terapia intensiva. Este estudio permitió identificar varios Problemas Relacionados con el medicamento y los Resultados Negativos asociados con el uso de la Vancomicina; también destacó que la mayoría de las veces, la Vancomicina se usa sin considerar los aspectos que pueden modificar su eficacia y seguridad. Esta investigación identificó 89 resultados negativos asociados a la medicación, que correspondían a la monitorización de los niveles de Vancomicina. Lo anterior se asoció a dos factores principales: el primero fue que la prescripción se realiza de manera empírica/convencional y el segundo, que el ajuste de dosis que requieren los pacientes, se realiza sin considerar sus características individuales, es decir, la prescripción y el ajuste de dosis se realiza de manera empírica (Bautista, 2022).

III. MARCO TEÓRICO

La Vancomicina, es un glucopéptido tricíclico producido por el *Streptococcus orientalis*, que posee actividad bactericida indicada para el tratamiento de primera línea contra varias infecciones nosocomiales, como pulmón, hueso, corazón y en casos de sepsis, en los que se encuentran presentes estafilococos *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM) enterococos y estreptococos. También está indicada contra diarrea asociada a *Clostridium difficile*, endocarditis infecciosa causada por streptococos del grupo viridans *Streptococcus gallolyticus*, especies de *Enterococcus* y especies de *Corynebacterium*, endocarditis de válvula protésica de aparición temprana causada por *Staphylococcus epidermidis* en combinación con rifampicina y aminoglucósidos (Goodman & Gilman, 2012). Está demostrado que *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), es el patógeno causante en más del 10% de las infecciones que provocan shock séptico, *Staphylococcus aureus* es el responsable de entre el 45 a 55% de mortalidad en pacientes críticos (Orjuela y Caviedes, 2022).

3.1. FARMACOLOGÍA

La Vancomicina posee actividad contra bacterias gram positivas, suprime la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles mediante la unión de alta afinidad con el extremo D-alanil-D-alanina de las 74 unidades precursoras de la pared celular. Debido a su tamaño molecular grande, no penetra la membrana externa de las bacterias gram negativas (Goodman & Gilman, 2012). Recientemente han surgido cepas de enterococos resistentes a la Vancomicina, como es el caso de *E. faecium*: La resistencia que presenta esta bacteria es debido a un transpón que se transfiere con facilidad entre los enterococos y también entre algunas bacterias gram positivas (Brunton, 2012).

Los *S. aureus* y los estafilococos negativos a la coagulasa pueden expresar una susceptibilidad reducida o intermedia a la vancomicina (CMI 4-8 µg/mL), o un alto grado de resistencia (CMI ≥ 16 µg/mL), la resistencia intermedia aparece cuando la Vancomicina está indicada en dosis mayores a 4 µg/mL, las bajas concentraciones predisponen a los pacientes a agravar las infecciones y en consecuencia a una inevitable falla terapéutica (Recommendations for antibiotic monitoring in ICU patients, 2008).

3.1.1. FARMACODINAMIA

La farmacodinamia de la Vancomicina es tiempo dependiente, es decir, el éxito del tratamiento dependerá del tiempo que se encuentre por encima de la CMI; sin embargo, existe un grupo de enterococos del grupo O que suelen ser inhibidos, pero no eliminados, ya que son resistentes, en consecuencia, existe una diferencia entre CMI del agente causal y la concentración mínima bactericida (CMB) (Lozano et al., 2018).

Para los casos de enterococos resistentes, usualmente se hace sinergismo con un aminoglucósido y la Vancomicina para lograr eliminarlos (Rybak.2006); en el caso de infecciones como la Endocarditis Infecciosa que es causada por *Estafilococos aureus*, *Streptococci viridanss* o *Streptococcus bovis*, la Vancomicina es el tratamiento de primera elección para los casos en los que se sospecha de alergia a penicilina o bien cuando hay presencia de resistencia a este antibiótico (Horstkotte, 2004). Un claro ejemplo de sinergismos de aminoglucósido es con Gentamicina, esto se consigue por la destrucción de la pared más la inhibición de la síntesis de proteínas y así se consigue erradicar al agente causal. El ABC/MIC es el parámetro ideal para determinar el éxito o el fracaso del tratamiento, y este debe ser mayor a 400 µg/h/mL; anteriormente, algunos autores consideraban que para lograr el éxito de la terapia la concentración máxima debía ser de 18-26 mg/L y la concentración mínima de 15-20 mg/L. Sin embargo, actualmente, de acuerdo a la Guía Sanford Antimicrobiana de 2021 en la que se señala que la C_{max} y la C_{min} ya no son parámetros para demostrar eficacia y seguridad en el tratamiento con Vancomicina, el objetivo terapéutico es llegar a un estado estacionario con una ABC/MIC entre 400 a 600 µg/h/mL, evolucionando en el método de cálculo de dosis y dejando atrás el cálculo de la dosis enfocado en dosis ponderal por kilogramo de peso (Recommendations for antibiotic monitoring in ICU patients, 2008).

3.1.2. FARMACOCINÉTICA

Este proceso va a estar determinado por la monitorización del fármaco en sangre, ya que la monitorización permite identificar en que etapa del proceso de ADME se encuentra alterada o modificada, es decir la absorción, distribución, o excreción, y para poder determinar los parámetros farmacocinéticos individuales como el $t_{1/2}$, Vd, CL y ABC que va a alcanzar el paciente.

3.1.2.1. ABSORCIÓN

La Vancomicina se une en un 30 a 50% a proteínas, este porcentaje en realidad no es significativo, debido a que es un antibiótico de gran tamaño molecular e hidrosoluble, posee limitaciones para atravesar Barrera Hematoencefálica; se distribuye en la pleura, pericardio y líquido sinovial, orina y líquido de diálisis peritoneal, atraviesa meninges inflamadas y en ocasiones ha sido necesario usar dosis de hasta 60 mg/Kg/día y posteriormente ajustar hasta obtener una C_{min} de 15 a 20 mg/L para que pueda atravesar en el líquido cefalorraquídeo (Cabrera, 2018) además, es necesario tomar en cuenta que la situación en el paciente crítico disminuye aún más este porcentaje debido a la hipoperfusión que les caracteriza a pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En cuanto a la administración oral la Vancomicina se absorbe en mínimas cantidades, es por eso que su administración es intravenosa (Carrillo et al., 2013).

3.1.2.2. DISTRIBUCIÓN

Una vez administrado el fármaco por vía intravenosa, Vancomicina se distribuye en el organismo obedeciendo a un modelo farmacocinético bicompartimental, el primer compartimiento y el más perfundido, es el compartimiento central conformado por sangre y órganos como el riñón, hígado y pulmones, estos constituyen el Volumen de distribución del compartimiento central (V_{dc}), por otro lado, se describe un compartimiento periférico conformado por hueso, músculo y tejido adiposo con mucho menor perfusión, el Volumen de distribución periférico (V_{dp}); es decir, de un compartimiento central bien perfundido pasa a uno con menor perfusión. Aproximadamente al fármaco le toma de 30 minutos a 1 hora para distribuirse en una primera etapa, y finalmente la fase de eliminación es de aproximadamente 6 a 8 horas (Rybak, 2006). Farmacocinéticamente el V_d es la relación de la concentración que alcanza el fármaco posterior a la administración de la dosis por lo que, en pacientes en los extremos de la vida, pacientes obesos o graves el V_d se va a encontrar alterado y a su vez esto va a impactar en la concentración plasmática y en el resultado de ABC alcanzado.

La variabilidad se presenta entre cada individuo y en un mismo individuo en diferentes momentos, así como en el modelo compartimental que permite comprender por qué los pacientes en terapia intensiva representan una población que requiere de especial atención. Esto es debido a que su estado de salud está continuamente cambiando, lo que constituye

la principal razón para que la concentración de vancomicina sea monitorizada durante el tratamiento del paciente (Arribas, 2010). Otra población de especial interés son los pacientes geriátricos, ya que en ellos también se incrementa el Vd así como el aclaramiento (CL), y es por eso que requieren intervalos de dosificación más prolongados, además de que por la edad y las comorbilidades que usualmente padecen se debe prevenir la aparición de nefrotoxicidad (Roberts, 2009).

La evidencia reporta un Vd de 0.7 L/Kg o CL_{vanco} como el 70% del aclaramiento de creatinina, sin embargo, la literatura demuestra que estas estimaciones de población varían ampliamente en grupos específicos de pacientes, como los pacientes con obesidad mórbida o en estado crítico (Burgos, 2019).

3.1.2.3. METABOLISMO

La vancomicina se excreta principalmente por filtración glomerular en el riñón sin ser metabolizada. Aproximadamente el 80% de la dosis administrada se recupera en la orina de 24 horas, y una pequeña cantidad se elimina en las heces. Por lo tanto, no sufre un metabolismo significativo en el organismo (Goodman & Gilman, 2012).

3.1.2.4. ELIMINACIÓN

La eliminación de la Vancomicina está relacionada con Vd y éste a su vez está relacionado con el aclaramiento plasmático del fármaco; es decir a mayor Vd mayor tiempo de vida media y a mayor aclaramiento menor tiempo de vida media, en consecuencia, cuando el Vd aumenta también aumenta la eliminación a través del aclaramiento renal y si no se tiene una adecuada concentración de Vancomicina el estado de salud del paciente empeora, lo que da lugar al daño renal y esto a su vez favorece la disminución de la eliminación del fármaco (Suarez et al., 2021). En situaciones normales, el tiempo de vida media de este fármaco, es de 6 a 8 horas en pacientes sin daño renal, pero en pacientes con daño renal puede prolongarse hasta 7 días. En pacientes con obesidad hay un aumento del volumen sanguíneo y gasto cardíaco, lo que provoca un aumento del Vd lo que resulta en un incremento del $t_{1/2}$ y a mayor aclaramiento menor $t_{1/2}$ de la Vancomicina. En varios estudios se ha encontrado que la obesidad tiende a desarrollar insuficiencia renal (Goodman & Gilman, 2012), por tal motivo la función renal es el parámetro que ayuda determinar el

aclaramiento aproximado de la Vancomicina en el paciente, se ha determinado que la eliminación de vancomicina es por filtración glomerular en un 70 a 90% (Lozano et al., 2018).

Conocer el $t_{1/2}$, va a determinar el intervalo en el que se debe administrar el fármaco para alcanzar el estado estacionario y es sumamente importante para iniciar con la medición de los niveles de Vancomicina.

Cada proceso farmacocinético puede verse modificado o alterado por diversos factores como la edad, peso, función renal, la gravedad del estado de salud entre otros y estas modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas van a determinar cuál es el fármaco y la posología que se va a usar en el tratamiento para alcanzar una C_{min} y un ABC/CMI efectiva y segura (Serra et al., 2009).

3.2. FACTORES INDIVIDUALES QUE MODIFICAN LA FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA

Una misma dosis de un fármaco va producir diferentes respuestas farmacológicas en un mismo paciente y a su vez una misma dosis va a producir diferentes respuestas en pacientes con características similares, a esto se le llama variabilidad intraindividual e interindividual; pero ¿A qué se debe esta “variación” en las respuestas del fármaco? ¿Cuáles son factores que influyen en estos cambios? Se sabe que para el desarrollo de un fármaco se realizan ensayos clínicos en los que se lleva a cabo el estudio de la farmacocinética y la farmacodinamia y también se determina la eficacia y seguridad del nuevo fármaco; estos ensayos que constan de una fase pre clínica y cuatro fases clínicas estudian de forma detallada cada una de las etapas del proceso ADME, sin embargo la población siempre es reducida y la mayoría de las veces son voluntarios sanos, así que el reto de un fármaco es mantener su eficacia y seguridad una vez que es administrado en una gran población con características diferentes y muy variables, que tienen diversas enfermedades al mismo tiempo con tratamientos farmacológicos simultáneos, es por eso que factores como la edad, el género, el peso, enfermedades y situaciones clínicas condicionan diferentes efectos farmacológicos.

3.2.1. EDAD

Durante el ciclo de vida del ser humano se presentan modificaciones fisiológicas, anatómicas y bioquímicas, estos cambios condicionados por la edad van a influir en las modificaciones de los procesos farmacocinéticos; la población pediátrica y geriátrica son los que presentan más cantidad de cambios, ya sea por el desarrollo o deterioro del organismo y las funciones de sus órganos (SEFH, 2011); los pacientes neonatos y lactantes presentan un aumento del Vd debido a que presentan un aumento en el volumen de agua corporal total y en el agua extracelular, es al rededor del 45% en los neonatos y el 20% en adultos, este incremento determina un mayor Vd y para aquellos fármacos de naturaleza hidrofílica, como la Vancomicina, al existir un aumento en el Vd hay una disminución de la concentración del fármaco (SEFH, 2011).

Los pacientes neonatos presentan inmadurez en el proceso de filtración glomerular, por lo que la función renal se encuentra también disminuida, por lo que el tiempo de vida media de Vancomicina se prolonga esto podría condicionar un aumento en los niveles séricos de vancomicina y un riesgo de sobredosificación o toxicidad (Buelga, 2005).

En la población adulta las principales modificaciones farmacocinéticas van a estar determinadas por la función de órganos, debido a la edad y otras complicaciones por enfermedades, como ejemplo el proceso de eliminación de fármacos se lleva a cabo de un 70% a 90% vía renal, después de los 70 años hay una disminución de la filtración glomerular a una frecuencia de 1.05 mL/min/año (Lozano et al., 2018), también hay presencia de reducción del flujo sanguíneo así como de la motilidad gastrointestinal; además, la masa corporal y ósea disminuyen, de igual forma el agua intracelular y hay un incremento del tejido adiposo, todos estos factores tienen como consecuencia, una alteración y modificación de los procesos farmacocinéticos como en la absorción, distribución y eliminación del fármaco (Grupo Español de Farmacocinética y Farmacogenómica, 2011).

Los pacientes que se encuentran en TSR presentan el Vd disminuido y por lo tanto mayor concentración del fármaco y es por eso que en esta población será necesario que se considere medir concentraciones plasmáticas y ajustar el intervalo de dosificación de Vancomicina; este fármaco es fácilmente dializable, aunque su peso molecular es elevado de 1.499 D es un fármaco hidrofílico y tiene un Vd bajo, además su principal vía de eliminación es a través de la excreción renal, por lo tanto en esta población se presentan dos situaciones complejas, por un lado existe una disminución del aclaramiento del fármaco

debido al daño renal y en consecuencia un aumento del tiempo de vida media, que se puede prolongar hasta 150 a 250 horas, lo que condiciona que el intervalo de dosificación sea cada 48 h e incluso hasta cada 72 h y por otro lado al someter a un paciente a un proceso de sustitución renal el fármaco se va a eliminar fácilmente, por lo que es recomendable acortar los intervalos de administración, o bien modificar los horarios de administración para que no interfieran en la TSR (Honorato, 2010).

3.2.2. PESO

En México 70% de los Mexicanos padece sobrepeso, un grave problema de salud mundial, el sobrepeso induce cambios fisiopatológicos y éstos a su vez modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, en estos pacientes es normal que se presente un incremento en el porcentaje de tejido adiposo y una reducción en el porcentaje de tejido magro y de agua, el Vd se encuentra aumentado y el aclaramiento renal también aumenta; Vancomicina al ser un fármaco de naturaleza hidrofílica se debe dosificar considerando el peso total del paciente (Orjuela y Caviedes, 2022).

Para individualizar la dosis, es necesario determinarla en base a los niveles plasmáticos en sangre y tomar en cuenta la cantidad del fármaco excretado vía renal, esta se determinará por la depuración de creatinina (Gilbert et al., 2021). Por tal razón se recomienda que la dosis de carga en pacientes obesos sea de 25-30 mg/Kg, con una dosis máxima de 2.5 g (Gilbert et al., 2021) y la dosis de mantenimiento sea de 15-20 mg/Kg con una frecuencia de administración de cada 8 a 12 horas y una dosis máxima de 4 g por día.

3.2.3. OTRAS CONDICIONES

Existen otras situaciones clínicas que modifican los procesos que se llevan a cabo en el organismo una vez que se administró el fármaco, es la variabilidad intra e interindividual presente en todos los individuos, ésta, es aún mayor en pacientes con un estado de salud crítico, pacientes en extremos de la vida o en pacientes quemados; otra situación clínica en la que se modifica la farmacocinética de Vancomicina es los pacientes que han sufrido quemaduras en al menos el 30% de su superficie corporal tienen como consecuencia importantes cambios farmacocinéticos que se deben considerar a la hora de dosificar medicamentos de estrecho margen terapéutico, estos pacientes pasan primero por una fase

de hipovolemia debido a la fuga de albúmina y de líquido ocasionado por la lesión que incrementa la permeabilidad capilar (Troche, 217). En esta etapa disminuye el gasto cardíaco, el Vd y el aclaramiento renal; por el contrario, 48 horas después de la fase hipovolémica, inicia una etapa de hipermetabolismo en el que hay un aumento del gasto cardíaco, lo que implica un aumento en el Vd y el aclaramiento renal es mucho más rápido, lo que daría como resultado niveles subterapéuticos de Vancomicina, ya que como se describió anteriormente, la eliminación de este fármaco es aproximadamente un 70 a 90% renal (Gómez, 2015). El control y seguimiento estrecho de la dosificación, no solo de Vancomicina sino de todos los fármacos que recibe el paciente quemado, es de gran importancia para la dosificación.

En pacientes en estado crítico, es común que se desarrolle edema, ascitis o derrame pleural, lo que genera un incremento del Vd, lo que a su vez provoca menor concentración de fármaco fuera del plasma, otras situaciones que generan incremento del Vd es la administración de soluciones cristaloides y la hipoalbuminemia (Escobar, 2016).

Camargo & Pérez en el año 2021, demostraron que el 65% de los pacientes que ingresaban a la Unidad de Cuidados Intensivos mostraban una depuración de creatinina elevada y en consecuencia una baja concentración de Vancomicina ($p < 0.01$), cuando se administran dosis diarias menores a 30 mg/Kg, esto también dio como resultado una disminución del $t_{1/2}$ y que no se lograra el objetivo terapéutico de un ABC de al menos **400 µg/h/mL** (Orjuela & Caviedes, 2022).

Al considerar todos estos aspectos también es necesario tomar en cuenta factores importantes como las comorbilidades, el compromiso inmunológico, la función orgánica (principalmente la renal y la hepática), la historia de alergias e hipersensibilidades, así como el peso y otros componentes como la sensibilidad intrínseca para evitar el cambio prematuro por otro antibiótico de mayor espectro, prevenir daño a órganos excretores y en consecuencia aumento de los días de estancia hospitalaria, con el aumento económico por el uso de otras alternativas terapéuticas con reducida disponibilidad en el mercado.

Para integrar y analizar toda esta información farmacocinética y clínica es primordial realizar monitorización de Vancomicina.

Existen modelos poblacionales que permiten estimar la dosificación más adecuada para los pacientes aun cuando no se cuente con la concentración del fármaco en sangre, estos

modelos pueden ayudar a calcular la dosis e intervalo que debería recibir el paciente basados únicamente en sus características individuales.

3.3. MODELOS FARMACOCINÉTICOS

Para poder calcular un régimen de dosificación existen softwares gratuitos en línea como ClinCal® que ayuda a determinar conforme a estimaciones poblacionales el régimen de dosificación ideal y los parámetros farmacocinéticos de manera individual y en diferentes momentos del estado de salud del paciente, es decir, lo que llamamos variabilidad intra e interindividual. Las determinaciones del aclaramiento de Vancomicina y el volumen de distribución se detallan a continuación:

3.3.1. ESTIMACIONES DE POBLACIÓN

Las características fisiológicas del paciente contribuyen para determinar el modelo que mejor se ajuste a cada paciente, ya que en los casos en los que no se cuenta con concentración del fármaco, el Vd y el ClVc se determina usando estimaciones poblacionales, basadas principalmente en las características de los pacientes, hay cuatro posibles estimaciones poblacionales (Kane, s.f.).

- A. Buelga 2005:** Es un modelo predeterminado para pacientes adultos hospitalizados en general.
- B. Adane 2015:** Es un modelo que se usa en los pacientes con obesidad extrema es decir un IMC mayor a 40 kg/m² y un peso mayor o igual a 20 kg.
- C. Roberts 2011:** Se usa para pacientes con estado de salud crítico y con un IMC menor a 30 Kg.
- D. Masich 2020:** Se usa para pacientes con estado de salud crítico y con obesidad, es decir con un IMC 30 kg/m² y un peso mayor a 100 Kg.

El software ClinCal® elige de acuerdo a las características individuales de los pacientes el modelo por el que va a calcular el aclaramiento del fármaco, el ClVc, el Vd y el $t_{1/2}$, porque como ya se explicó anteriormente, las características individuales de los pacientes son

condiciones que pueden modificar la farmacocinética de Vancomicina. En la **Tabla 1** se ejemplifica el valor de los parámetros de acuerdo a cada modelo farmacocinético.

Tabla 1. Clasificación de Estimaciones Poblacionales para determinar las variables farmacocinéticas iniciales.

Modelo	Características de la población	CL_{VANCO}	Vd (L/Kg)	t_½ (h)
Buelga 2005	Hospitalización en general	5.18	0.98	13.1
Adane 2015	Obesidad extrema	4.19	0.51	8.4
Roberts 2011	Pacientes con estado de salud crítica	4.65	1.53	22.8
Masich 2020	Pacientes con estado de salud crítica y obesidad	5.21	0.78	10.4

3.3.2. MODELO BAYESIANO

Este modelo se puede usar para estimar el Vd y CLv en los casos en los que se cuenta con una sola concentración de Vancomicina

3.3.3. MODELO SAWCHUK-ZASKE

Este modelo se usa para estimar el Vd y CLv cuando se cuenta con dos concentraciones de Vancomicina.

Para calcular la dosis, el intervalo y la duración del tratamiento ideal siempre va a ser importante contar con al menos una concentración de Vancomicina, sin embargo, estos modelos poblacionales permiten calcular el régimen de dosificación más adecuado para cada paciente, sin restar importancia a la monitorización de Vancomicina y al análisis de los parámetros clínicos de los pacientes.

3.4. MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA

Según la International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT), “la MTF es una especialidad clínica multidisciplinaria, destinada a no solo medir concentraciones del fármaco en sangre, si no de mejorar la atención al paciente mediante la individualización de la dosis de aquellos fármacos en los que se ha mostrado evidencia o experiencia, de mejora del resultado clínico en poblaciones generales o especiales”; es decir, no solo se trata de medir las concentraciones del fármaco en la sangre, sino que la monitorización terapéutica abarca también el evaluar que dichas concentraciones se encuentren dentro de un rango terapéutico seguro y efectivo para el paciente, pues el efecto farmacológico dependerá de la concentración del fármaco y esto influenciará en la respuesta la cuál podría ser subterapéutica, terapéutica o tóxica (Escobar, 2016).

La MTF, consiste en conocer la concentración de fármaco en sangre o algún otro fluido biológico, y analizar e interpretar, el resultado para emitir recomendaciones que contribuyan a realizar ajustes de dosis, que permitan alcanzar una concentración de fármaco en sangre que brinde eficacia y seguridad al paciente. Esta medición y las características del estado del paciente deben resultar en la individualización de su terapia, es decir, no se trata solo de medir un nivel, si no de que tenga un impacto positivo en la terapia del paciente (Grupo de farmacocinética y farmacogenómica, 2011). En la actualidad se busca que los esquemas terapéuticos dejen de ser empíricos y en su lugar la terapia sea individualizada, así como monitorizada, además la MTF debe ser de forma continua para identificar el momento en el que se requiere de un nuevo ajuste de dosis. Afortunadamente, la vigilancia de las concentraciones de fármacos es necesaria solo en algunos fármacos y solo en situaciones y pacientes específicos, los criterios que debe reunir un fármaco para ser monitorizado son los siguientes: con alta variabilidad farmacocinética intra e interindividual, en los casos en la que la relación entre la concentración efectiva del fármaco es muy cercana a la concentración tóxica, en los que se sospecha o hay una relación entre la concentración – efecto o concentración toxicidad, entre los que se detallan:

- a. Anticonvulsivantes: Ácido valpróico, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital.
- b. Antibióticos: Gentamicina, Amikacina, Tobramicina, Vancomicina.
- c. Cardiovasculares: Digoxina, Cafeína.

- d. Antirretrovirales: Atazanavir, Lopinavir, Efavirenz, Nevirapina.
- e. Inmunosupresores: Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus, Micofenolato de mofetilo.
- f. Citotóxicos: Metotrexato, Busulfán.
- g. Antifúngicos: Voriconazol.
- h. Neurolépticos: Risperidona, Clozapina.

Para llevar a cabo cada una de las etapas del proceso de Monitorización Farmacocinética de la Vancomicina, se deben considerar tres aspectos importantes, la recopilación de los datos del paciente, información sobre el estado de la enfermedad, y la información del tratamiento, y una pieza fundamental, es la toma de la muestra, toda esta información debe ser analizada de manera integral con la finalidad de proponer las dosis inicial y la de mantenimiento, que debe recibir el paciente o bien realizar una modificación de la dosis.

Tabla 2. Datos necesarios para realizar Monitorización de Vancomicina.

Características del paciente	a. Edad b. Peso c. Peso ideal d. Talla
Características de la enfermedad	a. Diagnóstico principal y secundario b. Motivo de la indicación del fármaco c. Estado clínico del paciente d. Respuesta al tratamiento
Características del tratamiento	a. Dosis e intervalo de dosificación b. Vía de administración c. Fecha de inicio del tratamiento

Características en el proceso de toma de muestra	a. Fecha y hora de administración de la última dosis b. Fecha y hora de obtención de las muestras c. Método de obtención de las muestras d. Indicación de la determinación de la concentración e. Necesidad de individualizar la dosis (Control terapéutico, sospecha de ineficacia, sospecha de toxicidad).
---	--

La monitorización de la Vancomicina en pacientes críticos representa un desafío, debido a que estos pacientes presentan una gran variabilidad y modificaciones en su estado de salud. Esta variabilidad interindividual puede resultar en diferentes respuestas terapéuticas, incluso cuando se indican los mismos regímenes terapéuticos. Es por eso que para obtener una respuesta terapéutica efectiva y segura, es crucial que la elección de la dosis correcta esté determinada por el ABC/MIC (Área Bajo la Curva sobre la Concentración Inhibitoria Mínima) de la Vancomicina. Este parámetro se ha establecido en un rango mayor a 400 y hasta 600 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$.

Esta relación está considerada como el estándar de oro para decir que vancomicina es clínicamente efectiva; a su vez, este objetivo terapéutico debería alcanzarse con una dosis de 15 a 20 mg/Kg para considerarlo como rango de efecto terapéutico aceptable, sin embargo, en muchos pacientes se ha requerido de dosis mucho más altas para alcanzar el objetivo terapéutico. No obstante, para cada patología existe una concentración objetivo que va a predeterminar el éxito o fracaso del tratamiento (Arribas, 2010 y Guido et al., 2020), menciona que para realizar vigilancia de las concentraciones séricas de la Vancomicina es necesario calcular los parámetros farmacocinéticos, para este estudio el método de estimación Bayesiana es el ideal ya que este método utiliza información de las concentraciones que alcanza el fármaco en el paciente y del comportamiento cinético del fármaco en una población de características fisiopatológicas similares a las del paciente, es decir analiza al paciente como parte de una población pero al calcular los parámetros farmacocinéticos analiza al paciente como un ente individual con características particulares, logrando así la adaptación de la terapia ideal, además las estimaciones se

pueden realizar solo con las características del paciente y la dosis del fármaco o para tener mayor exactitud, con al menos una medición de la concentración sérica.

3.5. PROCESO PARA LA EXTRACCIÓN DE TOMA DE MUESTRA.

- a. Para la determinación de la $C_{\min}$: la muestra se deberá extraer 30 minutos a una hora previo a la siguiente dosis a administrar, para el caso de la $C_{\max}$: 1 a 2 horas posterior a la administración de Vancomicina.
- b. ABC/CMI define el éxito o fracaso del tratamiento de 400 – 600 mg/h/L. Con toda la información lista para interpretar y analizar se realiza una modificación de dosis con la proyección del objetivo terapéutico que se desea alcanzar.

Para alcanzar los valores de ABC/CMI para las siguientes patologías se recomiendan dosis de Vancomicina a partir del peso corporal, sin embargo, este esquema terapéutico siempre deberá ser ajustado acorde a la función renal y la concentración sérica de Vancomicina (Gilbert et al., 2021) las dosis sugeridas dependerán de la patología que se va a tratar.

Neumonía: La concentración pulmonar del fármaco es de un 40% por lo que en pacientes con neumonía es aconsejable dosis por arriba de 15 mg/Kg/8 h, la dosis puede incluso ser 30 a 60 mg /Kg/día dividido de 2 a 3 dosis, para alcanzar un ABC_{24} de 400 a 600 μ g/mL (Gilbert et al., 2021).

Osteomielitis: La Vancomicina no tiene buena penetración y absorción a tejido óseo, la razón es porque la concentración apenas alcanza entre 15 a 20% de la concentración en suero, por lo que se recomienda alcanzar una concentración de $C_{\min}$ de 20 - 25 mg/L y $C_{\max}$ de 30-40 mg/L, lo que se conseguiría con una dosis de 15 mg/Kg/8 h o 20 mg/Kg/ cada 12 horas (Gilbert et al., 2021).

Meningitis: La absorción de Vancomicina a meninges oscila entre el 22 al 50%, y es por eso que se recomienda mantener concentraciones sanguíneas de $C_{\min}$: 15-20 mg/L y $C_{\max}$ de 30-40 mg/L. Para alcanzar esta concentración se requiere de dosis de 15 mg/Kg cada 8 horas (Gilbert et al., 2021).

Endocarditis: El nivel en endocarditis es variable de 3 a 20% de la concentración sérica es por eso que requieren dosis altas, incluso más altas que las usadas en la osteomielitis. La CMI del *S. aureus* desempeña un papel importante en la determinación de la dosis, ya que

si es mayor a 1 mg/L se tendría que indicar una dosis muy alta, que le provocaría daño renal al paciente, por lo que la opción es combinar el fármaco con otros antibióticos (Sociedad Europea de Cardiología, 2023)

Existen pocos hospitales que tienen los recursos para llevar a cabo la medición de niveles de Vancomicina en sangre, y en los que se lleva a cabo, no siempre se hace una monitorización basada en los principios de la farmacocinética y por lo tanto ajustes de dosis individualizadas. Es importante encontrar los medios y la evidencia necesaria, para que la prescripción esté basada a cada individuo en particular.

Los pacientes en la terapia intensiva requieren especial atención porque su estado de salud está continuamente cambiando. En México, en algunos hospitales de tercer nivel como el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, el Instituto Nacional de Cardiología, entre otros, se miden concentraciones séricas de Vancomicina, pero no se interpretan aplicando los principios de la farmacocinética, y por lo tanto no tiene impacto significativo en la terapéutica del paciente; por otro lado, se requiere de un adecuado y correcto análisis de la interpretación del resultado analítico para conseguir máxima eficacia con el mínimo de toxicidad.

IV. JUSTIFICACIÓN

La Vancomicina es un antibiótico ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias gram positivas, incluyendo la resistente a meticilina *Staphylococcus aureus* (MRSA). Sin embargo, la monitorización terapéutica de la Vancomicina en pacientes críticos representa un desafío significativo debido a la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica en esta población. Los pacientes críticos a menudo presentan cambios fisiológicos que pueden afectar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, lo que puede resultar en concentraciones plasmáticas subterapéuticas o tóxicas. Además, la eficacia de la Vancomicina está correlacionada con su concentración plasmática, y se ha demostrado que la monitorización terapéutica puede optimizar los resultados clínicos y minimizar la toxicidad. A pesar de la importancia de la monitorización terapéutica de la Vancomicina, existe una falta de protocolos estandarizados y personal calificado para interpretar y guiar este proceso en muchos hospitales. Además, la prescripción de Vancomicina a menudo se realiza de manera empírica, lo que puede resultar en una terapia ineficaz o insegura. Este proyecto podría contribuir a proporcionar datos sobre la eficacia y seguridad de la Vancomicina en pacientes críticos en el contexto local.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayoría de los estudios sobre monitorización terapéutica de fármacos publicados se limitan a ciertas enfermedades, poblaciones y regiones geográficas. En particular, en México, hay escasa evidencia de que se realice la monitorización de la Vancomicina, especialmente en poblaciones críticas.

El problema identificado en México para la prescripción de la Vancomicina es, que ésta aún se realiza de manera empírica. En México, hay pocas investigaciones que tratan sobre la importancia de una prescripción individualizada, así como del significado y el valor del impacto de la farmacocinética clínica en la monitorización de la Vancomicina.

Los hospitales que cuentan con los medios para medir los niveles de este fármaco carecen de protocolos para realizar el proceso de monitorización. Además, carecen de personal calificado para interpretar y guiar este proceso, que pueda interpretar de manera correcta los niveles del fármaco y asociarlo con el estado clínico del paciente.

En estudios nacionales como internacionales, se ha identificado que solo un pequeño porcentaje de pacientes logra alcanzar niveles terapéuticos efectivos y seguros. Esto subraya la necesidad de mejorar las prácticas de prescripción y monitorización de la Vancomicina en México.

VI. HIPÓTESIS

La aplicación de los principios de la farmacocinética clínica en la prescripción y monitorización de la Vancomicina en pacientes críticos en cuidados intensivos conducirá a una mejora significativa en los resultados del tratamiento. Esto destacará la importancia de la individualización de la terapia en el manejo de estos pacientes, subrayando la relevancia de personalizar el tratamiento para optimizar los resultados terapéuticos.

VII. OBJETIVO GENERAL

Analizar las concentraciones de Vancomicina medidas en pacientes en estado crítico, aplicando los principios de la farmacocinética con el uso del software ClinCalc®, para generar evidencia que justifique la individualización de la terapia.

7.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

7.1.1 Evaluar de manera retrospectiva las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del INER, medidas como parte de la rutina clínica, durante el periodo 2018, 2019.

7.1.2 Calcular los parámetros farmacocinéticos de los pacientes calculados a partir de la dosis indicada por el médico tratante, con ayuda del software ClinCalc®.

7.1.3 Definir la concentración de Vancomicina ideal para los pacientes basados en las características individuales y las concentraciones medidas del fármaco, con ayuda del software ClinCalc®.

7.1.4 Comparar el esquema terapéutico (indicado por el médico vs la dosificación individualizada, tomando como parámetros ABC y C_{min} , es decir las dosis administradas a los pacientes en el hospital, en comparación al esquema propuesto por el software.

VIII. METODOLOGÍA.

8.1. TIPO DE ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio longitudinal retrospectivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER). Durante los años 2018-2019, se recopilaron datos de 168 pacientes hospitalizados que recibieron Vancomicina en la Unidad de Cuidados Intensivos; la información se obtuvo de los servicios farmacéuticos del hospital, los datos recopilados fueron de los años 2018-2019, esta información se recabó de los servicios farmacéuticos del hospital.

8.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes que ingresaron a la UCI del INER y que fueron tratados con vancomicina (en 2018 y 2019).
- Hombres y mujeres de 18 a 60 años.
- Pacientes con al menos una medición de la concentración sérica de vancomicina

8.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes embarazadas.
- Traslado del paciente a otra unidad médica.
- Pacientes sin nivel de creatinina sérica.
- Pacientes con creatinina sérica mayor a 6 mg/dL (ya que el riñón no está excretando el fármaco).
- Pacientes con duración de tratamiento menor a 24 horas.
- Pacientes con terapia de sustitución renal.

8.4. ETAPAS DEL ESTUDIO.

Este estudio se realizó en cuatro fases, a continuación, se describe cada una (Ver figura 1)

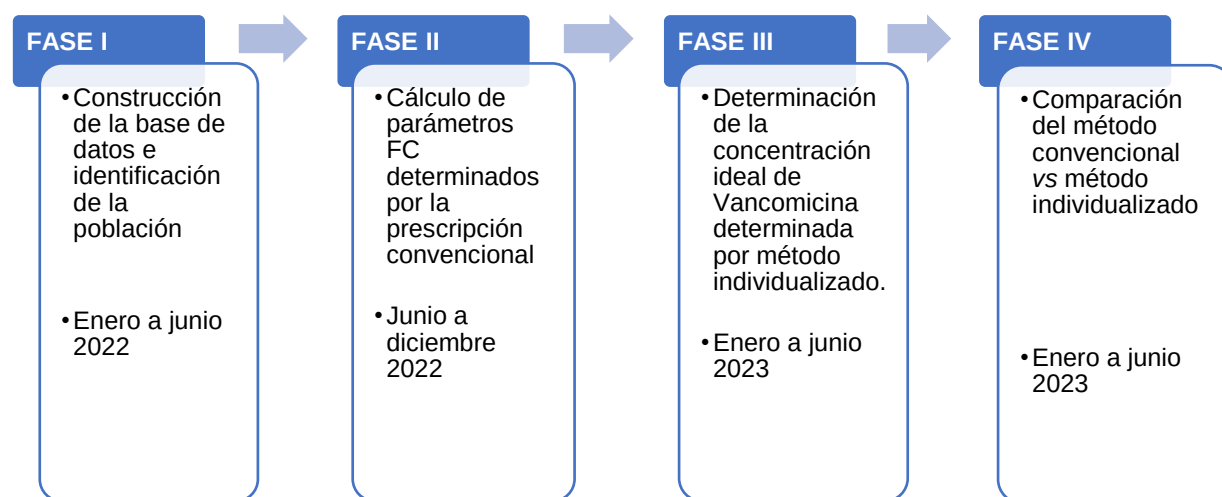
Fase I. Para la construcción de la Base de Datos la información se obtuvo de las historias clínicas de cada paciente previamente recolectadas por Bautista y cols. 2022, en su investigación sobre Análisis de la eficacia de Vancomicina en pacientes de la UCI.

Fase II. Se calcularon los parámetros clínicos y farmacocinéticos determinados por la concentración de Vancomicina sérica reportada en los pacientes que recibieron Vancomicina indicada por método convencional, es decir el indicado por el médico.

Fase III. Se calculó la concentración ideal de Vancomicina y los parámetros farmacocinéticos ideales, determinados por una prescripción basada en la individualización de la terapia.

Fase IV: Se comparó el método convencional “juicio y experiencia del médico” vs método individualizado o “ideal”.

Figura 1. Fases para el registro de los pacientes y el cálculo de parámetros clínicos y farmacocinéticos (FC)



8.4.1. FASE I: CONSTRUCCIÓN DE LA BASE DE DATOS

La primera fase consistió en diseñar una base de datos con los datos antropométricos de los pacientes a los que se les administró Vancomicina, datos de la dosificación del medicamento como dosis e intervalo, parámetros clínicos como creatinina sérica y aclaramiento de creatinina y parámetros farmacocinéticos como C_{min} y ABC/CIM.

En la **Figura 2** se especifican las secciones que conformaron la base de datos, fueron tres secciones, la primera sección en la que se registraron edad, género, talla y peso de los pacientes, en la segunda sección se registraron la dosis que recibieron los pacientes y el intervalo, nivel de creatina sérica y el aclaramiento de creatinina, además se calculó, C_{min} y ABC; finalmente en la última sección se registraron los datos que debieron obtener los pacientes, la proyección de los parámetros farmacocinéticos y las dosis ideales lo cual se realizó con ClinCalc®

Para calcular los parámetros farmacocinéticos que tuvieron los pacientes con la dosificación convencional fue necesario tomar en cuenta, hora de administración, velocidad de infusión y hora de toma de muestra de la concentración de Vancomicina.



Figura 2. Ejemplo de los datos que se recopilaron en cada sección en la base de datos para calcular los parámetros farmacocinéticos de acuerdo a la prescripción convencional y de acuerdo al método individualizado.

8.4.2. FASE II: CÁLCULO DE PARÁMETROS CLÍNICOS Y FARMACOCINÉTICOS DETERMINADOS POR LA PRESCRIPCIÓN CONVENCIONAL

Para la estimación de los parámetros farmacocinéticos reales establecidos por una prescripción basada en la experiencia y juicio clínico del médico, es decir el método convencional, se llevó a cabo con el software ClinCalc®.

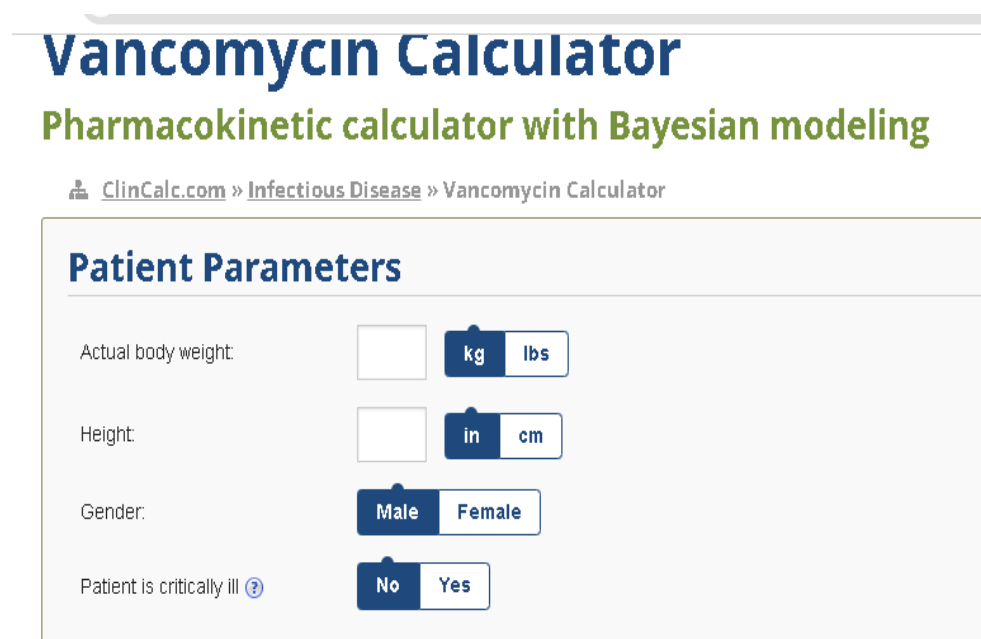
El registro de la información en el software se realizó en el siguiente orden:

- I. Registro de datos antropométricos del paciente.
- II. Asignación del modelo farmacocinético
- III. Evaluación de la función renal en base a la depuración de creatinina.
- IV. Análisis de la concentración de Vancomicina

Es importante aclarar que algunos pacientes contaban con el registro de niveles de Vancomicina sérica y otros no ya sea porque no se tomó la muestra o bien, la muestra se tomó fuera del estado estacionario por lo que conforme a los criterios de exclusión se descartó el registro.

8.4.2.1. REGISTRO DE DATOS ANTROPOMÉTRICOS DE LOS PACIENTES

En la **Figura 3**, se describe la manera en que se llevó a cabo la captura de datos antropométricos de los pacientes, tales como peso, estatura, género y estado de salud, en el software de acceso libre ClinCalc®; se puede observar que los datos iniciales requeridos son: peso, talla, género y estado de salud del paciente.



The screenshot displays the 'Vancomycin Calculator' interface. At the top, the title 'Vancomycin Calculator' is in large blue font, followed by the subtitle 'Pharmacokinetic calculator with Bayesian modeling' in green. Below this is a breadcrumb trail: 'ClinCalc.com » Infectious Disease » Vancomycin Calculator'. The main section is titled 'Patient Parameters' and contains four input fields with corresponding units or options: 'Actual body weight' with a text box and 'kg/lbs' buttons; 'Height' with a text box and 'in/cm' buttons; 'Gender' with 'Male' and 'Female' buttons; and 'Patient is critically ill' with a text box and 'No/Yes' buttons. The 'Patient is critically ill' field is marked with a question mark icon.

Figura 3. Ejemplo de registro de los datos antropométricos de los pacientes en el software ClinCalc®

Es importante indicar que el estado de salud del paciente se marcó como crítico ya que esta población estaba en la Unidad de Cuidados Intensivos.

8.4.2.2. SELECCIÓN DEL MODELO FARMACOCINÉTICO

Los modelos se clasificaron en tres, según la concentración de Vancomicina, como se muestra en la **Figura 4**. En la **Figura 5**, se especifica el modelo farmacocinético mediante el cual se calcula el aclaramiento del fármaco y el volumen de distribución; como se mencionó anteriormente para la selección del modelo se requiere registrar la información sobre los datos antropométricos del paciente y factores clínicos, así como registros de concentraciones de Vancomicina en sangre.

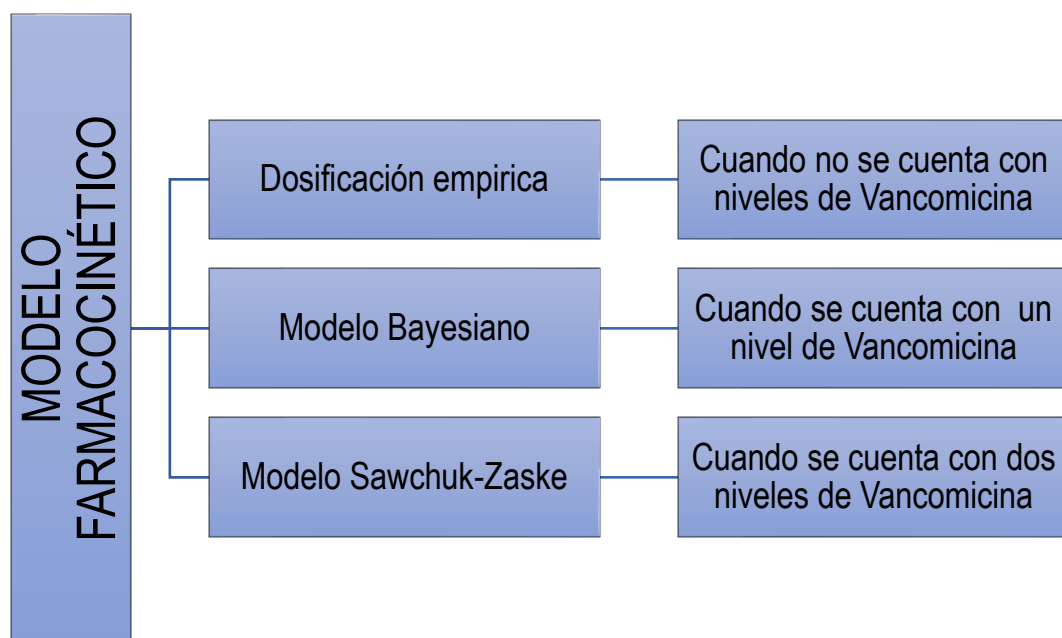
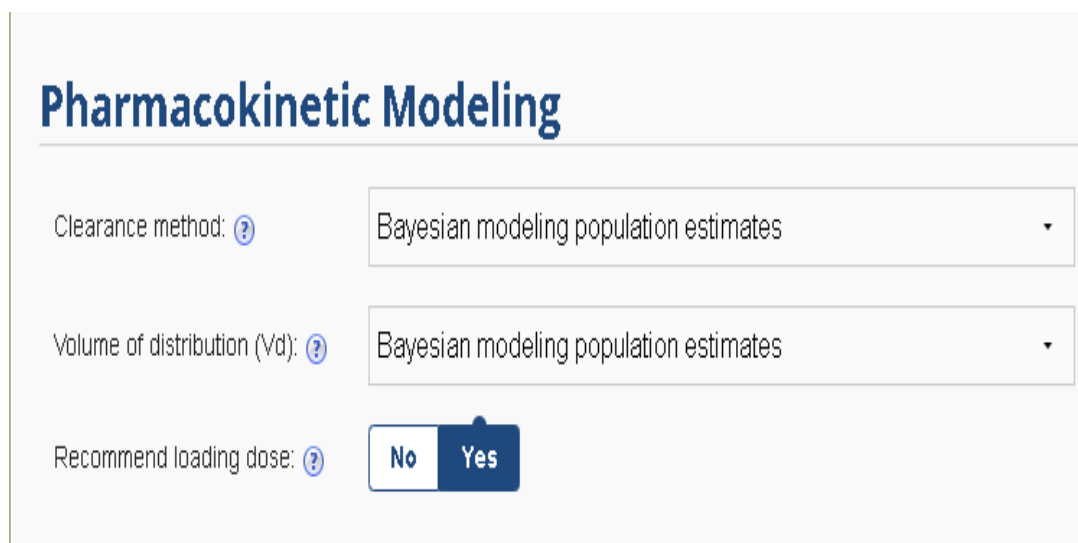


Figura 4. Clasificación de los diferentes modelos farmacocinéticos para realizar monitorización de Vancomicina.

ClinCalc® selecciona uno de estos tres modelos de acuerdo a la información que se registró en el software, estos datos los analiza de forma integral y con información de los datos antropométricos de los pacientes, así como de su situación clínica.



Pharmacokinetic Modeling

Clearance method: ? Bayesian modeling population estimates ▼

Volume of distribution (Vd): ? Bayesian modeling population estimates ▼

Recommend loading dose: ?

Figura 5. Ejemplo de la asignación del modelo farmacocinético para calcular el aclaramiento del fármaco, el volumen de distribución, con método Bayesiano, es decir con un nivel de Vancomicina.

La elección de un modelo farmacocinético permite estimar los parámetros farmacocinéticos individuales con la finalidad de adaptar la terapia a cada paciente de forma particular, esta característica hace posible la individualización del tratamiento, incluso cuando no se cuenta con niveles de Vancomicina

8.4.2.3. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN BASE A LA DEPURACIÓN DE CREATININA.

En este estudio, la determinación de la depuración de creatinina se consideró como parámetro de seguridad, y para el cálculo de ésta, se utilizó la ecuación basada en la fórmula de **Cockcroft – Gault**. (Cockcroft y Gault, 1976)

Fórmula para mujeres

$$ClCr = \frac{140 - \text{edad (años)} * \text{peso (Kg)}}{\text{Creatinina Sérica} \left(\frac{mg}{dL} \right) * 72} (0.85)$$

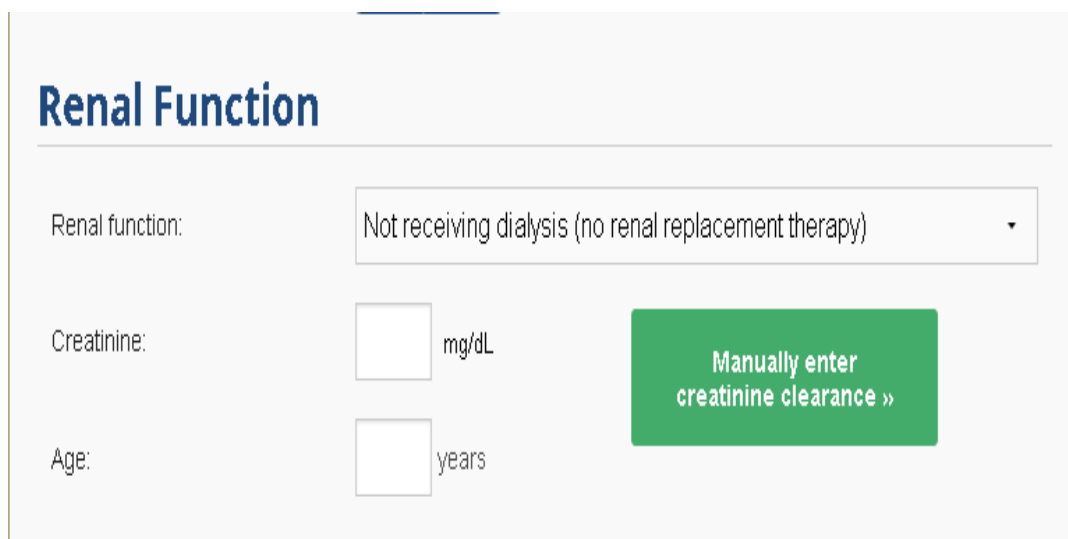
Ecuación 1.

Fórmula para hombres

$$ClCSr = \frac{140 - \text{edad (años)} * \text{peso (Kg)}}{(72)} * CrSr \text{ (mg/dL)}$$

Ecuación 2.

Se calculó el parámetro de depuración de creatinina para cada uno de los pacientes, ingresando el valor de creatinina sérica en el apartado correspondiente del software, tal como se muestra en la **Figura 6**.



Renal Function

Renal function: Not receiving dialysis (no renal replacement therapy) ▾

Creatinine: mg/dL

Age: years

Manually enter creatinine clearance »

Figura 6. Ejemplo de la captura de datos para la evaluación de la función renal.

8.4.2.4. REGISTRO DE LA CONCENTRACIÓN DE VANCOMICINA

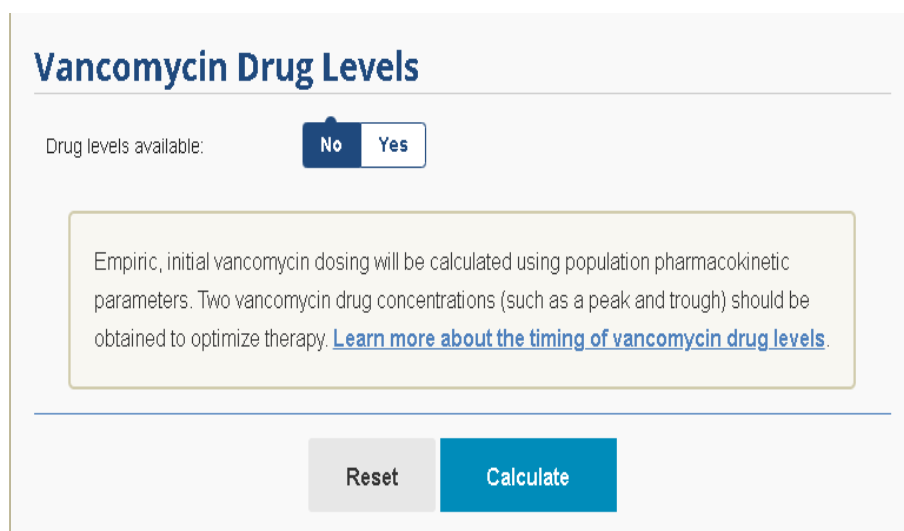
Para el registro de la concentración de Vancomicina la información se clasificó en dos grupos:

Grupo A: Los pacientes a los que no se les tomó muestra o se tomó fuera del estado estacionario.

Grupo B: Los pacientes a los que se les tomó la concentración sérica de Vancomicina dentro del tiempo establecido, es decir dentro del estado estacionario.

GRUPO A. PACIENTES SIN CONCENTRACIÓN SÉRICA DE VANCOMICINA

Se consideró al grupo de pacientes que no contaban con niveles de Vancomicina pero que las concentraciones fueron tomadas sin haber llegado al estado estacionario, en la **Figura 7**, se muestra la manera de capturar ese dato en el software.



Vancomycin Drug Levels

Drug levels available: ☒ No ☐ Yes

Empiric, initial vancomycin dosing will be calculated using population pharmacokinetic parameters. Two vancomycin drug concentrations (such as a peak and trough) should be obtained to optimize therapy. [Learn more about the timing of vancomycin drug levels.](#)

Figura 7. Ejemplo del registro de los pacientes que no contaban con concentración sérica de Vancomicina.

GRUPO B. PACIENTES CON NIVELES DE CONCENTRACIÓN SÉRICA DE VANCOMICINA

Para el grupo de pacientes que si contaron con la medición de concentración sérica de Vancomicina en estado estacionario se registraron en el ClinCalc®: la dosis, intervalo, tiempo de infusión, fecha de inicio del tratamiento, hora de la toma de muestra y concentración, tal como se muestra en la **Figura 8**.

Al ingresar los datos de la fecha de la administración y horario de la toma de muestra el software calcula el tiempo transcurrido en horas desde la administración de la primera dosis hasta el tiempo en el que se tomó la concentración de Vancomicina, con la finalidad de verificar que la muestra se tomó cuando el fármaco ya había alcanzado el estado estacionario.

Vancomycin Drug Levels

Drug levels available:

Doses of vancomycin given to patient: 3 or more (steady state)

Most Recent Dose: 500 mg every 8 hours infused over 1.5 hour(s)

Time Most Recent Dose Started: 2018/01/01 07:00

Drug Levels	Date/Time	Level
	2018/01/02 23:00	42.6 mcg/mL
		mcg/mL

☒ No second level

Note: Although it is possible to estimate AUC using a single level, pharmacokinetic estimations are most accurate with two levels. [Learn more about the timing of vancomycin drug levels.](#)

Time from dose to 1st level: 38.5 hours between end of infusion and level #1

Figura 8. Ejemplo del registro de los datos de concentración sérica de Vancomicina.

8.4.3. FASE III. CÁLCULO DE LA DOSIS E INTERVALO IDEAL DE VANCOMICINA DETERMINADA POR MÉTODO INDIVIDUALIZADO.

Después de realizar el registro como se describió en las figuras anteriores, se registraron nuevamente los datos antropométricos de los pacientes, pero esta vez se omitió la dosis indicada por el médico tratante y a través del software se calculó la dosis ideal que cada paciente debió haber recibido, tal como se muestra en la **Figura 9**, el ClinCalc® calculó la dosis de impregnación, de mantenimiento, el ABC y la C_{min} solo a partir de las características individuales de cada uno de los pacientes.

The screenshot displays the 'RESULTS' section of the ClinCalc® software. It features a navigation bar with four tabs: 'Dosing Information' (selected), 'Kinetic Parameters', 'Progress Note', and 'Equations'. The main content area is divided into two columns: 'Dosing Schedule' and 'Predicted PK'.

Dosing Schedule:

- Loading Dose (24.5 mg/kg): 2250 mg x1 dose
- Dose (13.6 mg/kg): 1250 mg
- Frequency: 24 hrs
- Infusion Time: 1.5 hr(s)

A blue 'Recalculate' button is located below the dosing schedule inputs.

Predicted PK:

- 1250 mg IV Q24hr (infused over 1.5 hr)
- AUC/MIC: 475 mcg*hr/mL (goal 400 to 600 mcg*hr/mL)
- Peak: 24.2 mcg/mL
- Trough: 15.9 mcg/mL

Figura 9. Ejemplo del cálculo de la dosis que debió recibir el paciente y de los parámetros farmacocinéticos que alcanzaría con la dosis sugerida por ClinCalc®.

Como parte de la proyección del comportamiento de los niveles de Vancomicina en el paciente, el software ClinCalc® muestra, a través de una gráfica, el momento en el que se alcanzaría el estado estacionario, obedeciendo a la dosis e intervalo sugerido y también se puede observar la concentración que alcanzaría la Vancomicina, de acuerdo con el esquema de dosificación propuesto (ver **Figura 10**).

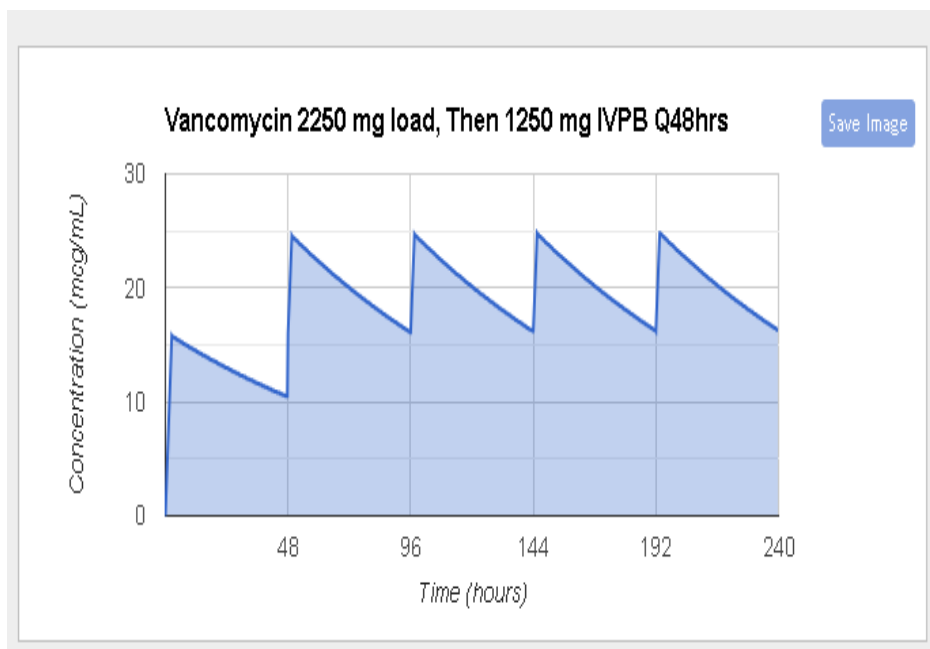


Figura 10. Ejemplo del perfil tiempo - concentración con la dosis e intervalo sugerido por el software.

8.4.4. FASE IV. COMPARACIÓN DEL MÉTODO INDICADO POR EL MÉDICO VS MÉTODO INDIVIDUALIZADO.

Como se muestra en la **Figura 10**, una vez realizados los cálculos de los parámetros farmacocinéticos de ABC/CIM, C_{min} y $t_{1/2}$, obtenidos aplicando el ClinCalc® utilizando el valor de la dosis indicada por el médico tratante se compararon estos valores (ABC, y la C_{min} , $t_{1/2}$) de parámetros farmacocinéticos, así como la dosis prescrita vs la dosis propuesta por el software.

La finalidad de comparar ambos esquemas, fue la de establecer la efectividad del esquema propuesto por el ClinCalc® vs el que realmente recibieron los pacientes. Para lograr lo anterior, fue necesario comparar no solo parámetros farmacocinéticos, sino también parámetros clínicos, como el aclaramiento de creatinina, con la finalidad de comparar la seguridad del tratamiento.

En este sentido, se tomó como referencia de efectividad, el ABC/CIM de 400 a 600 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ y la C_{min} de 15 – 20 mg/L, así como el $t_{1/2}$ y el aclaramiento de creatinina, para determinarla.

La determinación del aclaramiento de creatinina fue un parámetro importante, ya que este es directamente proporcional al aclaramiento del fármaco. Otro dato importante, lo constituyó la dosis administrada a los pacientes vs las que debieron recibir.

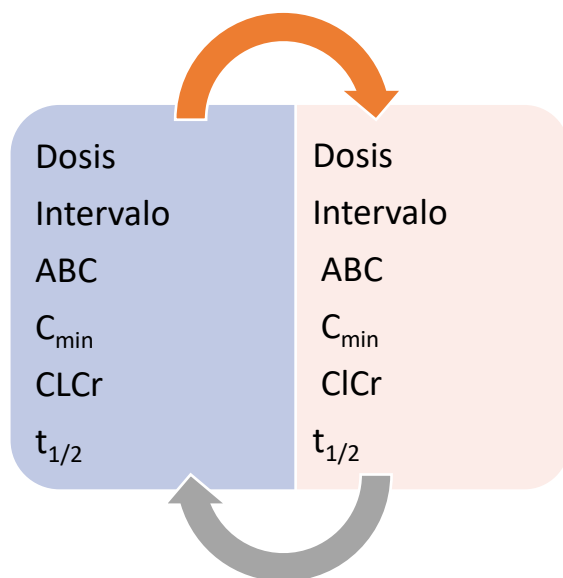


Figura 11. Ejemplo de la comparación entre el método de prescripción indicado por el médico vs método individualizado.

IX. RESULTADOS

La fase inicial del estudio que precede al presente trabajo (Bautista, 2022), incluyó a 168 pacientes. A partir de esto, se excluyeron a 36 pacientes, debido a que éstos no contaban con ningún registro de creatinina sérica, por lo que la muestra resultó ser de 132 pacientes. Posteriormente se llevó a cabo una revisión acorde a los criterios de inclusión y exclusión de la población, quedando 41 pacientes que contaban con la medición de niveles séricos de Vancomicina al estado estacionario, criterio fundamental para poder realizar monitorización farmacocinética. La población se conformó de 22 pacientes de género femenino y 19 pacientes masculinos, el valor de edad promedio fue de 51.17 ± 16.8 años. En la **Tabla 3** se muestra el valor promedio y la desviación estándar de las variables estudiadas en los 41 pacientes.

Tabla 3. Comparación de los valores promedio ($\pm$ D.E.) de aclaramiento de creatinina, C_{min} y ABC, la comparación entre la dosificación convencional (real) vs dosificación individualizada (propuesta por el software).

PARÁMETROS CLÍNICOS Y FARMACOCINÉTICOS	DOSIFICACIÓN MÉTODO INDICADO POR EL MÉDICO	DOSIFICACIÓN POR MÉTODO INDIVIDUALIZADO APLICANDO CLINCALC®
ClCr (mg/dL) Masculino Femenino	37.31 ± 25.34 45.43 ± 20.74	37.31 ± 25.34 45.43 ± 20.74
ClCr (mL/min) Masculino Femenino	0.59 a 1.04 0.74 a 1.35	0.59 a 1.04 0.74 a 1.35
C_{min} (mg/L)	25.36 ± 10.48	15.04 ± 3.58
ABC (µg/h/mL)	690.41 ± 262.84	494.19 ± 83.08

Los principales diagnósticos de la población en estudio se muestran en la **Tabla 4** siendo choque séptico y sepsis pulmonar las patologías que ocuparon el primer lugar como diagnóstico más frecuente con el 35% y 22% respectivamente.

Tabla 4. Principales diagnósticos de los pacientes críticos incluidos inicialmente en el estudio (n=168)

Paciente No.	Diagnóstico	n	%
1	Choque séptico	68	34.87
2	Sepsis pulmonar	43	22.05
3	Neumonía Adquirida en la Comunidad	29	14.87
4	Neumonía multisegmentaria	22	11.28
5	Neumonía probable por PCP.	17	8.72
6	Adenocarcinoma pulmonar	10	5.13
7	Otro	4	2.05
8	Falla multiorgánica	2	1.03

9.1.1. CÁLCULO DE PARÁMETROS CLÍNICOS Y FARMACOCINÉTICOS DETERMINADOS POR LA PRESCRIPCIÓN CONVENCIONAL

Todos los ajustes realizados para la implementación de la dosis ideal de Vancomicina en pacientes en estado crítico de salud deben verse reflejados en la mejora de las condiciones clínicas del paciente y como ya se mencionó anteriormente la función renal es uno de los principales parámetros clínicos para vigilar y detectar oportunamente la aparición de reacciones adversas como la toxicidad.

9.1.2. COMPORTAMIENTO DE CREATININA SÉRICA

En la **Tabla 5** se muestran las mediciones de creatinina sérica que les realizaron a los pacientes, a la mayoría, se le midió este valor al inicio del tratamiento con Vancomicina, otros pacientes solo contaron con una medición durante todo el tratamiento y otros tuvieron hasta cuatro mediciones durante el tratamiento; es importante aclarar que esto se debe a que la determinación de creatinina sérica depende de los protocolos establecidos en la institución o en base al juicio clínico del médico.

Esta investigación demostró que el valor promedio de creatinina sérica de la población en estudio ($n=41$) fue de 2.39 ± 1.34 mg/dL ($\pm$ DE).

Tabla 5. Determinación de las mediciones de Creatinina Sérica de la población en estudio durante el tratamiento con Vancomicina.

No	Identificación del paciente	Nivel de CrSr al inicio del Tx (mg/dL)	Niveles de CrSr durante el tratamiento con Vancomicina (mg/dL)																					Promedio (mg/dL)
			Días de Tratamiento con Vancomicina																					
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
1	P 1	1.3					1.9					3.2				7							3.35	
2	P 2	1.6											8.1										4.85	
3	P 7	1.6									7.8					3.1							4.17	
4	P 8	1.3											1.9										1.6	
5	P 15	1.43																					1.43	
6	P 17	1.9																					1.9	
7	P 27	2.4																					2.4	
8	P 28	2.1																					2.1	
9	P 43															7.8							7.8	
10	P 49	1.7																					1.7	
11	P 58	2.4																					2.4	
12	P 60							0.9								2.6							1.75	
13	P 70	1.3					1.9					3.2				7							3.35	
14	P 71	1.6											8.1										4.85	
15	P 75	3.2											7.3					1.6					4.03	
16	P 77	1.3											1.9										1.6	
17	P 86	1.9																					1.9	
18	P 90	1.6							1.8				2.1										1.83	
19	P 94	1.6			2.1			2.3							2.8								2.2	
20	P 95	2.5			1.9					1.6					1.6								1.89	
21	P 96	2.4																					2.4	
22	P 97	2.1																					2.1	
23	P 100	1.6						1.6															1.6	
24	P 125				1.3						1.9												1.6	
25	P 127	1.7			2.1					2.6													2.13	
26	P 129	2.5				1.8				2.1					0.6								1.75	
27	P 131	1.4					1.9																1.65	
28	P 137										0.5												0.5	
29	P 139	1.3											1.9										1.6	
30	P 146	1.43																					1.43	
31	P 147	1.7							1.8				2.1										1.87	
32	P 155	1.4		1.6				2.1			2.6						1.9						1.92	
33	P 156	1.6			2.1				2.3						2.8								2.2	
34	P 157	2.5			1.9						1.6					1.6							1.89	
35	P 158	2.4																					2.4	
36	P 159	2.1																					2.1	
37	P 160			0.9																			0.9	
38	P 163	3.2											7.3				1.6						4.03	
39	P 164	1.6									7.8					3.1							4.17	
40	P 165	1.3											1.9										1.6	
41	P 168	1.2																					1.2	

9.1.3. COMPORTAMIENTO DE LA CREATININA SÉRICA VS EL ACLARAMIENTO DE CREATININA

En la **Tabla 6**, se muestran los valores de creatinina sérica, los cuales son inversamente proporcional a los valores de aclaramiento de creatinina y para la evaluación de la función renal a través del aclaramiento de creatinina se utilizaron la ecuación 1 y la ecuación 2 de Cockcroft - Gault (Cockcroft y Gault, 1976). Esta investigación demostró que la depuración de creatinina sérica es inversamente proporcional al aclaramiento de creatinina.

Tabla 6. Ejemplo de las mediciones de creatinina sérica y del aclaramiento de creatinina medidos en tres pacientes y en cuatro momentos durante su tratamiento con Vancomicina.

Paciente	Edad	Peso	Genero	Talla	Creatinina Sérica				Aclaramiento de Creatinina			
P 1	56	93	M	1.73	1.3	1.9	3.2	7	58.33	39.91	23.7	10.83
P 94	45	97	F	1.56	1.6	2.1	2.3	2.8	67.99	51.8	47.3	38.85
P 155	56	97.5	F	1.72	1.4	1.6	2.1	2.6	69.06	60.43	46.04	37.19

En la **Figura 12** se observa la tendencia de creatinina sérica en tres pacientes y se muestra que el valor de R^2 es de un 86%.

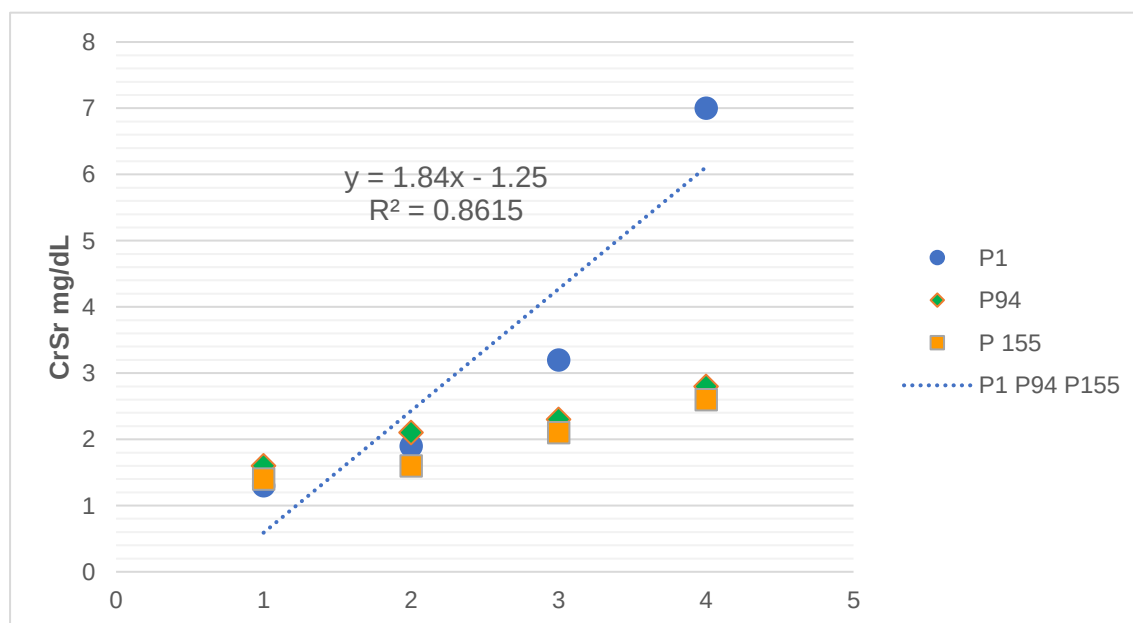


Figura 12 Representación gráfica del comportamiento de creatinina en tres pacientes que recibieron Vancomicina.

Como ya se mencionó anteriormente para evaluar la seguridad del fármaco se calculó la depuración de creatinina con la fórmula 1 y fórmula 2 de Cockcroft – Gault (Cockcroft y Gault, 1976, en la Figura 12.

En la **figura 13** se observa la tendencia del aclaramiento de creatinina en tres pacientes y se muestra que el valor de R^2 es de un 93%.

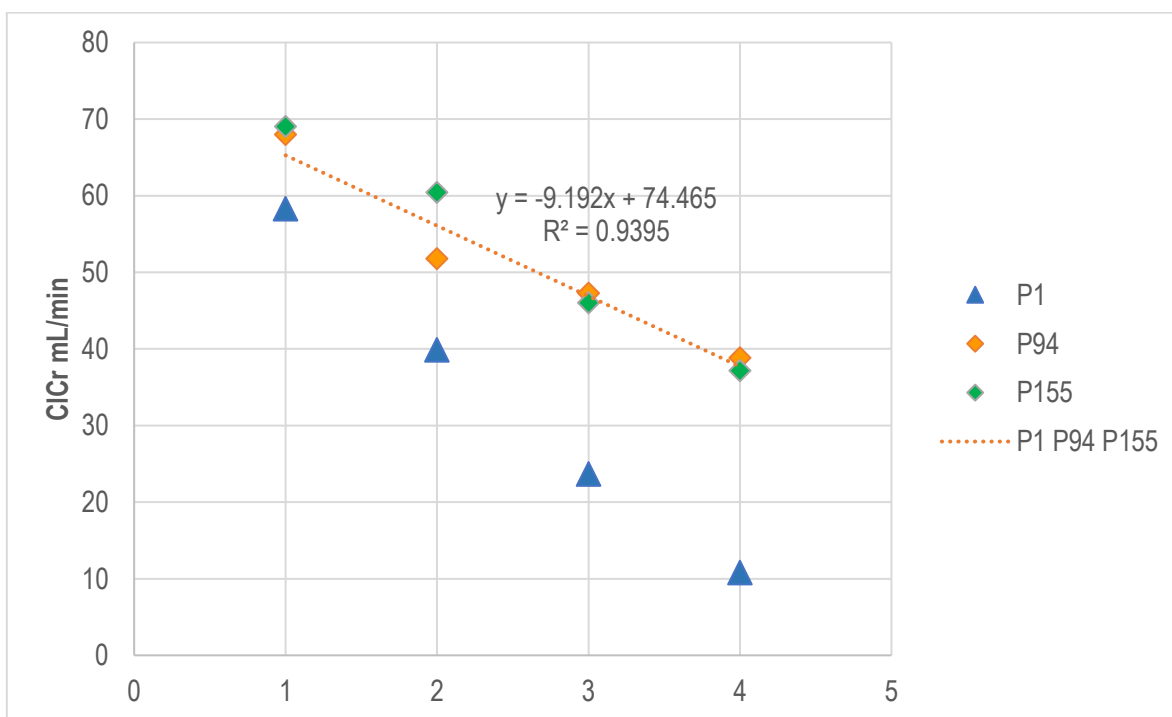


Figura 13. Representación gráfica del comportamiento del aclaramiento de creatinina en tres pacientes que recibieron Vancomicina.

9.1.4. CÁLCULO DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS APLICANDO ClinCalc®

9.1.4.1. MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE VANCOMICINA.

Al inicio del estudio, de la población de 168 pacientes solo el 24.4% contaba con vancocinemia, el 75% restante no tenía algún registro de vancocinemia, o bien contaba con una medición, pero la muestra fue tomada fuera del estado estacionario, por lo que no se consideró para calcular la dosis y los parámetros farmacocinéticos ideales.

Solo 41 pacientes contaban con registro de Vancomicina en sangre, es decir el 24.4%, solo 10 pacientes presentaron una C_{min} dentro del intervalo terapéutico recomendado (15 a 20 mg/L), 27 pacientes se encontraron por arriba del intervalo, es decir con concentraciones que pudieran ser tóxicas y 4 pacientes obtuvieron un nivel subterapéutico.

Para poder calcular el ABC/CIM fue necesario determinar la concentración del fármaco en sangre, dicha concentración estuvo determinada por la dosis indicada por el médico; en la **figura 14** se muestra la dosis diaria que recibieron los pacientes y la concentración sérica obtenida con la dosis calculada por kilogramo de peso.

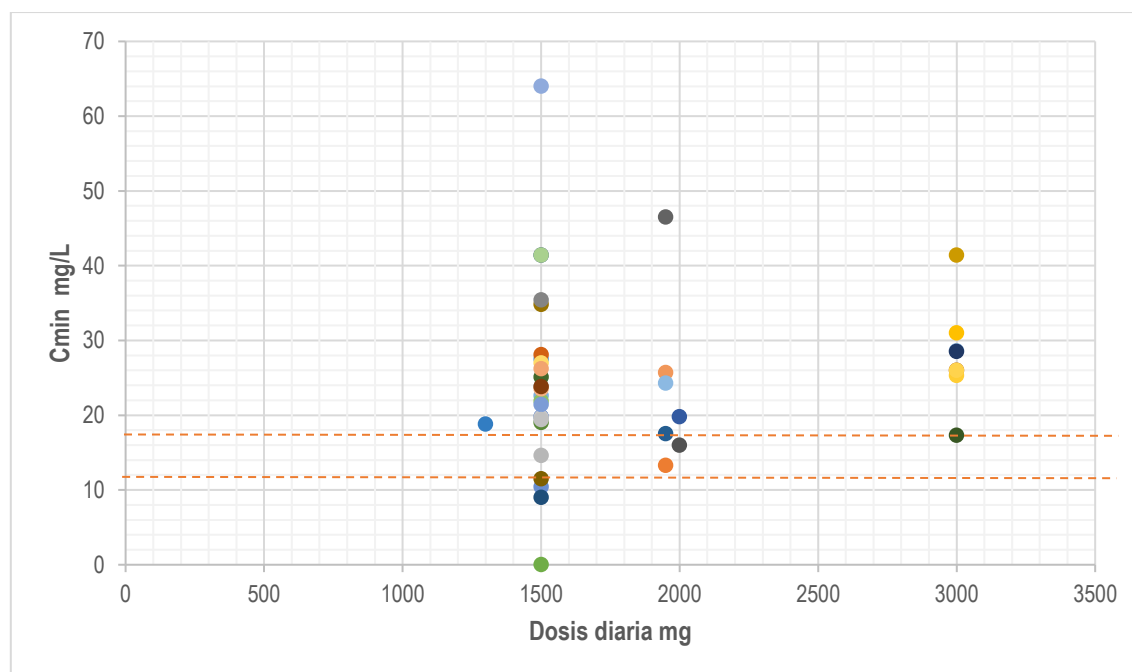


Figura 14. Representación gráfica de C_{min} , en la que se puede observar la variabilidad inter e intra individual, es decir a una misma dosis, diferente respuesta farmacológica; las líneas naranjas muestran el rango de C_{min} efectiva.

9.1.4.2. ÁREA BAJO LA CURVA (ABC/CIM)

Este estudio mostró que del total de la población (n =41) solo el 37% se encontró dentro del parámetro de efectividad, el 51% de los pacientes se encontró en niveles tóxicos y el 12% fueron niveles subterapéuticos.

En la **Figura 15** se muestra que solo 15 pacientes del total de la población estaban dentro del rango de efectividad, es decir el ABC de 400-600 $\mu\text{g/h/mL}$, 5 pacientes se encontraron en niveles subterapéuticos y 21 pacientes se encontraron en niveles tóxicos, de éstos, 5 pacientes obtuvieron más de 1000 $\mu\text{g/h/mL}$ con la dosis recibida.

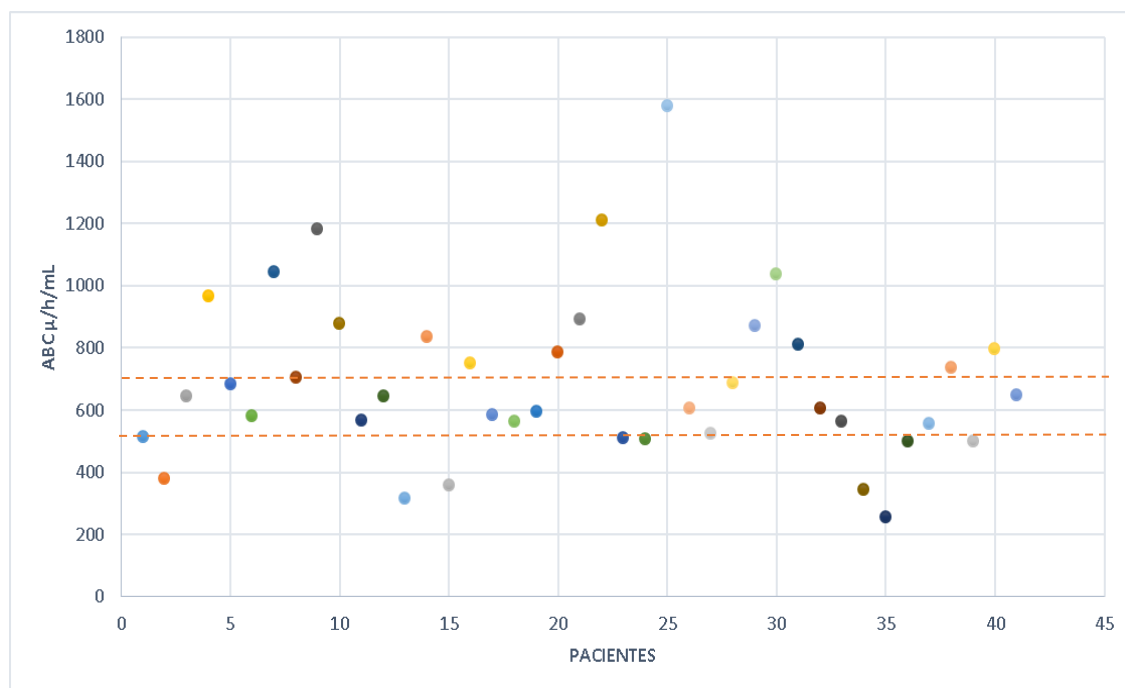


Figura 15. Representación gráfica de ABC/CIM que alcanzaron los pacientes que recibieron tratamiento con Vancomicina. En la línea punteada se muestran a los pacientes que alcanzaron margen terapéutico de 400 a 600 $\mu\text{g/h/mL}$.

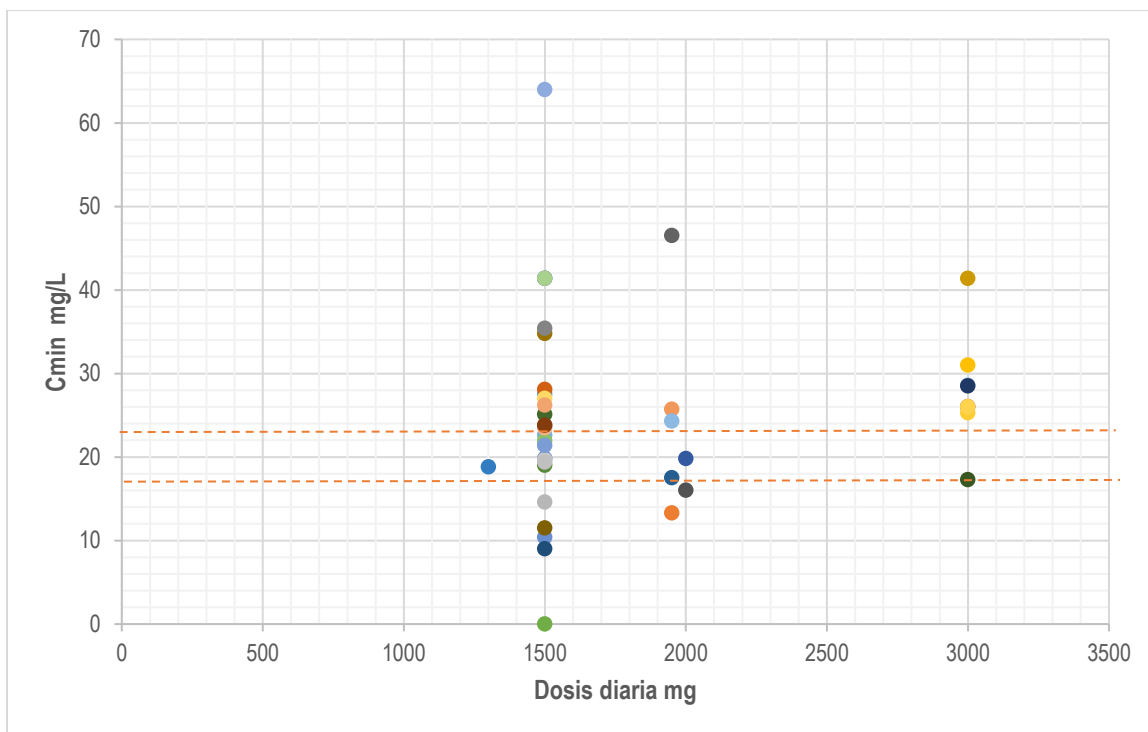


Figura 16. Representación gráfica de la C_{min} de Vancomicina de acuerdo a la dosis diaria administrada calculada por el peso del paciente.

9.1.4.3. CÁLCULO DE LA DOSIS IDEAL DETERMINADA POR MÉTODO INDIVIDUALIZADO CON EL SOFTWARE DE ACCESO LIBRE ClinCalc®

Existen tres factores que modifican la concentración de Vancomicina en el organismo, los que dependen del paciente, es decir, peso, talla, edad y función renal, el segundo factor son los que derivan del medicamento y su administración, es decir, la manera de preparar el medicamento, la dilución, el tiempo de administración, medicamentos concomitantes etc. y finalmente el estado de salud del paciente y la gravedad ya que en conjunto van a determinar el fracaso o el éxito de la terapia.

Al realizar esta investigación, se pudo observar que solo 4 pacientes recibieron la misma dosis propuesta por ClinCalc® (ver Tabla 7). Así mismo se pudo observar que algunos pacientes recibieron hasta 1500 mg diarios menos de lo que debían recibir y otros recibieron hasta 1500 mg superiores a la dosis que debían recibir.

Tabla 7. Representación de la diferencia de la dosis diaria administrada vs dosis diaria recomendada.

Datos antropométricos					Parámetros obtenidos con regimen de dosificación Convencional					Proyección de parametros con ClinCalc®			
N°	N°de paciente	Edad años	Género	Peso Kg	Dosis / Intervalo mg/h	CrSr mg/dL	CL Cr mL/min	C _{min} mg/L	ABC µh/mL	Dosis / Intervalo mg/h	C _{min} mg/L	ABC µh/mL	t½
1	P 1	56	M	92	500/8	1.3	65	19.8	512	1500/24	15.9	512	33.3
2	P 2	76	M	72	650/8	1.6	30	13.3	379	1250/12	15.7	487	14.8
3	P 7	67	F	87	500/8	1.6	30	23.8	644	1250/24	14.4	535	19.2
4	P 8	56	F	67	1000/8	1.3	40	31	967	750/12	12.8	483	9.1
5	P 15	87	M	97.5	500/8	1.43	35	27.5	684	1500/36	15.8	457	65.5
6	P 17	67	M	81	500/8	1.9	43.22	22.6	580	1250/24	15.9	484	34.3
7	P 27	78	F	86	500/8	2.4	20	41.4	1043	1500/48	15.1	523	46.5
8	P 28	65	F	76	1000/8	2.1	25	26	705	1000/12	15.9	471	18.9
9	P 43	45	F	67	650/8	1.9	35	46.5	1181	1250/36	15.8	505	43.7
10	P 49	56	M	78	500/8	1.7	40	34.8	878	1250/36	15.7	487	48.6
11	P 58	34	M	97.5	650/8	2.4	45	17.5	568	1750/24	7.5	510	8.5
12	P 60	65	M	81	500/8	0.9	70	25.1	644	1250/24	18	536	37.3
13	P 70	56	M	80	500/8	1.3	90	10.4	317	1250/12	17.6	529	16.9
14	P 71	76	M	62	650/8	1.6	30	25.7	836	1000/24	14.7	517	8.5
15	P 75	56	M	78	500/8	3.2	25	14.6	359	1000/12	19.2	479	103.4
16	P 77	23	F	76	1000/8	1.3	55	25.3	751	1000/12	14.5	502	11.1
17	P 86	65	M	81	500/8	1.9	35	22.6	584	1250/24	15.9	485	34
18	P 90	23	M	89	500/8	2	50	21.9	563	1250/24	15.6	469	36
19	P 94	45	F	97	1000/12	1.6	45	19.8	596	1500/24	11.3	447	16.9
20	P 95	42	F	56	500/8	2.5	25	28.1	786	1000/24	12.8	523	16.4
21	P 96	26	F	76	500/8	2.4	42.6	35.4	892	1250/36	16.2	497	50.8
22	P 97	28	F	54	1000/8	2.1	30	41.4	1209	750/12	18.4	604	12.8
23	P 100	42	F	82	650/12	1.6	40	18.8	510	1250/24	15.8	490	31.9
24	P 125	25	M	65	500/8	1.3	70	19	506	750/12	17.9	506	23.9
25	P 127	65	M	97.5	500/8	1.7	45	64	1579	1500/72	16.4	526	88.8
26	P 129	56	M	81	500/8	2.5	30	23.5	604	1250/24	14.5	534	19.5
27	P 131	54	F	76	500/8	1.4	40	19.7	525	1250/24	12.9	439	23.7
28	P 137	56	M	97	500/8	0.5	120	27	685	1500/36	14.3	456	44
29	P 139	29	F	76	1000/8	1.3	55	28.6	871	1000/12	17.2	544	14.5
30	P 146	38	M	97.5	500/8	1.43	75	41.4	1035	1500/48	16.2	518	58.9
31	P 147	43	M	87	1000/8	1.7	50	28.5	812	1000/12	16.8	543	13.6
32	P 155	56	F	97.5	500/8	1.4	50	23.8	604	1250/24	17.5	504	44.4
33	P 156	45	F	97	1000/12	1.6	45	16	564	1750/24	9.1	493	10.6
34	P 157	76	F	75	500/8	2.5	15	11.5	343	1250/12	17.2	573	11.7
35	P 158	67	F	86	500/8	2.4	25	9	254	1500/12	16.4	504	15.4
36	P 159	54	F	76	1000/8	2.1	30	17.3	500	1000/8	17.3	500	13.4
37	P 160	34	F	76	500/8	1	70	21.4	557	1250/24	14.8	465	30.2
38	P 163	45	M	78	500/8	3.2	25	26.2	737	1000/24	11.8	590	15.8
39	P 164	32	F	98	500/8	1.6	55	19.4	500	1500/24	16.5	499	35.4
40	P 165	35	F	76	1000/8	1.3	72	26	795	1000/12	15	531	10.5
41	P 168	54	F	76	650/8	1.2	45	24.3	648	750/12	17.5	498	23.3

Valores calculados con software farmacocinético mediante modelo estadístico poblacional

Datos obtenidos con la dosis que recibieron los pacientes

Datos calculados con software que muestra la dosis diaria recomendada para obtener una C_{min} y un ABC dentro de parámetros de seguridad y eficacia

9.1.4.4 COMPARACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN POR MÉTODO INDICADO POR EL MÉDICO VS PRESCRIPCIÓN POR MÉTODO INDIVIDUALIZADO

Esta investigación permitió comparar el esquema terapéutico convencional, en otras palabras, lo que realmente se les administró a los pacientes en comparación a lo calculado con el software y que se considera que es lo que debieron recibir, es decir, un esquema individualizado basado en un modelo poblacional que considera la variabilidad intra e interindividual de los pacientes.

La importancia de monitorizar fármacos como Vancomicina no solo se lleva a cabo para prevenir toxicidad o ineficacia, el impacto en el ámbito clínico va más allá, el impacto de este proceso recae en garantizar la efectividad y evitar la multirresistencia

En la **Figura 17** se muestra la comparación de ambos esquemas de tratamiento y se puede observar que existe incluso una variación de hasta 1500 mg, esto es 1500 mg que no se les administró, o bien hasta 1500 mg que se les administró como excedente.

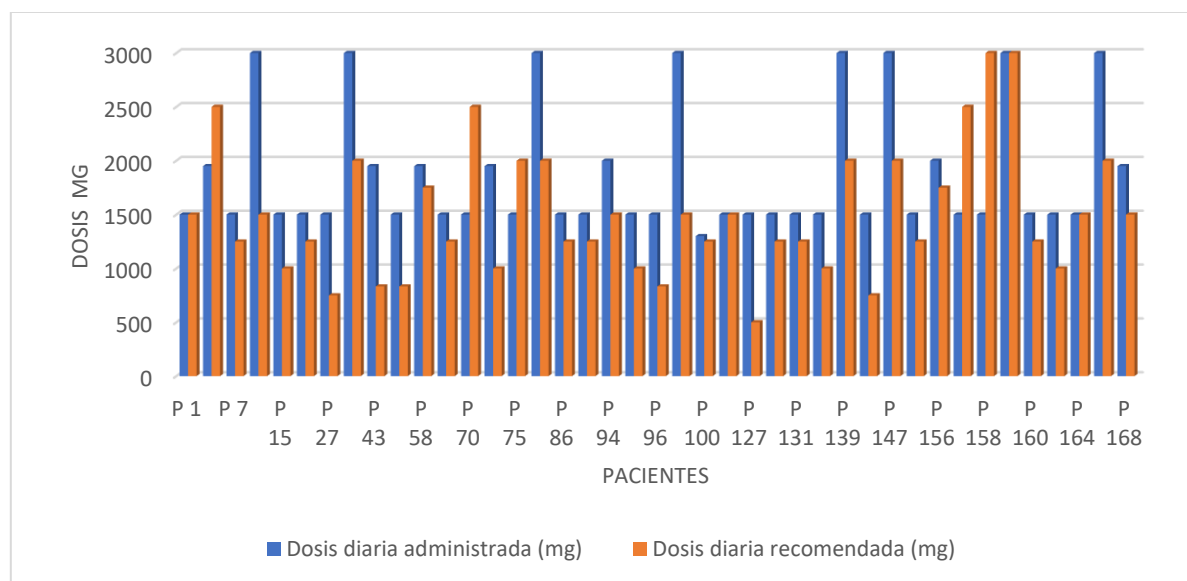


Figura 17. Representación gráfica de la comparación del régimen de dosificación convencional vs régimen de dosificación individualizado.

Al comparar ambos esquemas terapéuticos resulta evidente que debemos comparar también el estándar de oro ABC/CIM para comprobar si existe una relación entre ambos esquemas terapéuticos; esta investigación demostró que no hay una correlación entre ambos esquemas terapéuticos, en la **Figura 18** se muestra que no existe una correlación ya que el valor de R^2 de 0.078.

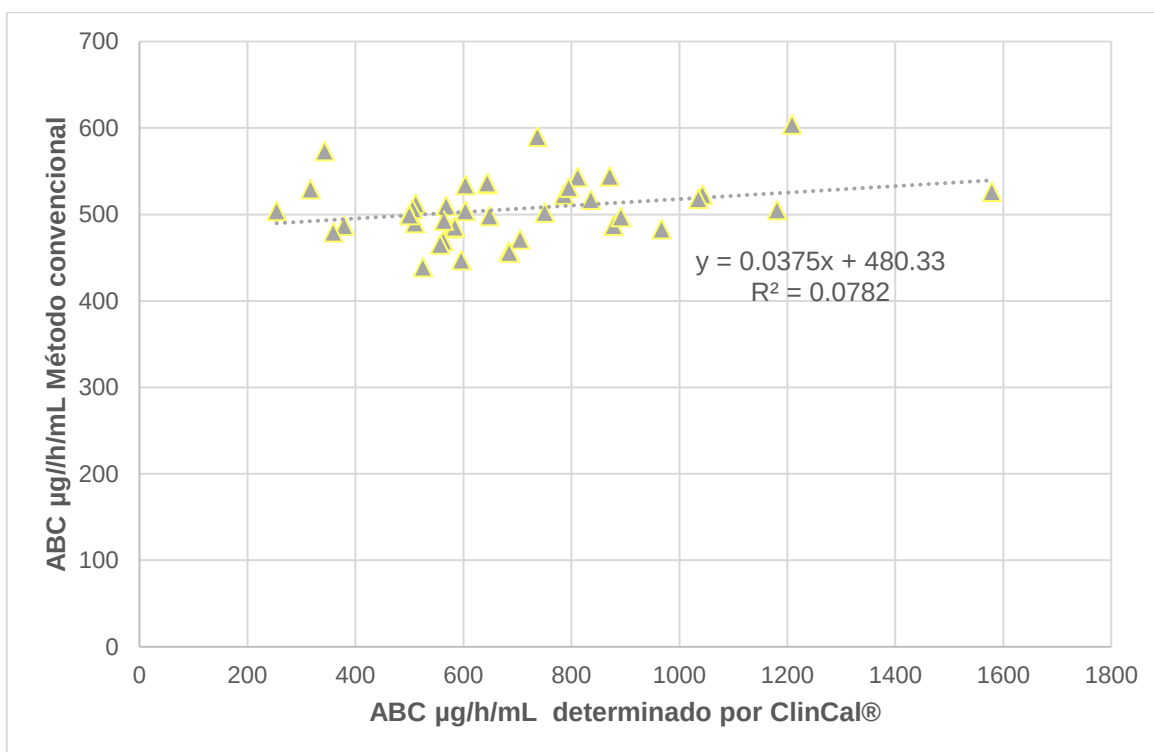


Figura 18. Representación gráfica del ABC/CIM determinados por los métodos de prescripción indicado por el médico y el calculado por el software.

X. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Inicialmente el estudio incluyó a 168 pacientes, de éstos y conforme a los criterios de exclusión se excluyó a 36, por lo tanto, la muestra del estudio resultó ser de 132 pacientes. Conforme a los criterios de inclusión establecidos, solo 41 pacientes contaron con la medición de nivel séricos de Vancomicina. Según Escobar 2016, las concentraciones del fármaco son un dato de gran importancia para alcanzar efectividad en el tratamiento al establecer un objetivo terapéutico y para determinar el rango en que la concentración es efectiva, así como las concentraciones fuera de este rango que se pueden aceptar según las condiciones individuales de cada paciente.

El choque séptico fue el diagnóstico para el que más se utilizó Vancomicina con un porcentaje de 34.9% de los pacientes, y en segundo lugar, la sepsis pulmonar con un 22.05% del total de la población. En México el choque séptico tiene la tasa de mortalidad de 33.6% y se presenta con mayor frecuencia en mayores de 50 años; se ha reportado que cuando no se recibe el tratamiento correcto con antibióticos, la tasa de mortalidad en choque séptico es del 34% y del 18% para quienes reciben un tratamiento antibiótico adecuado. En el 2002, el Congreso Anual de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos, la Campaña de Supervivencia a la Sepsis expidió su “Declaración de Barcelona” (Rodríguez et al, 2008) en donde se estimó que hay un incremento en la incidencia de sepsis durante los últimos 22 años, y esto se debe a factores como el envejecimiento de la población, aumento de la gravedad de la enfermedad, inmunosupresión por esteroides y la *resistencia antimicrobiana*.

Las guías de práctica clínica de sepsis o choque séptico, recomiendan como tratamiento antimicrobiano de primera línea, a las cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenem o imipenem; o bien, se puede implementar la combinación de un β -lactámico con un aminoglucósido, a fin de propiciar un sinergismo, en la terapia empírica inicial para sepsis por grampositivos, *pero solo está justificado el uso de glucopéptidos como la Vancomicina, teicoplanina, o bien linezolid, solo si el paciente presenta hipersensibilidad a los β -lactámicos o en caso de que la institución o en la comunidad se haya documentado resistencia* (Cortés, 2023).

La eliminación de la Vancomicina es por filtración glomerular en un 70 a un 90% (Lozano et al., 2018), por lo tanto, la eliminación del fármaco se puede calcular a través del

aclaramiento de creatinina; el uso de Vancomicina sin considerar el ajuste de dosis y la valoración de la función renal conlleva a la posibilidad de provocar daño renal y de esta forma disminuye el aclaramiento del fármaco, a su vez se prolonga el $t_{1/2}$ y finalmente aparece la nefrotoxicidad; la nefrotoxicidad es una de las reacciones adversas características de Vancomicina y la monitorización del fármaco puede evitar la aparición del daño renal, o bien prevenirlo.

El parámetro clínico que va a indicar daño renal es el aclaramiento de creatinina disminuido ya que el $t_{1/2}$ se va prolongando, y esto a su vez indica que el fármaco no se está eliminando de manera correcta y al no eliminarse puede alcanzar niveles tóxicos, que, a su vez, se traduce en daño renal. Los parámetros clínicos revisados en este estudio evidenciaron que la creatinina sérica resultó en promedio de 2.39 mg/dL, lo cual quiere decir que existió un daño renal fase I. De acuerdo a las guías de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) del año 2012 existen tres estadios de daño renal determinados por el nivel de creatinina sérica y la producción de orina; en el estadio I, es cuando la creatinina sérica está aumentada de 1.5 a 1.9 veces en relación a la basal, o bien, se encuentra igual o mayor a 0.3 mg/dL del basal del paciente; el estadio II, es la elevación de creatinina sérica entre 2.2 a 2.9 veces sobre la basal, o una disminución del flujo urinario menor de 0.5 mL/Kg/h, durante un periodo igual o mayor a 12 horas; y finalmente, el estadio III, se presenta cuando hay un aumento de creatinina sérica igual o mayor a 3 veces el valor basal del paciente, o un nivel igual o mayor a 4.0 mg/dL (Amores J, 2021); este dato es importante para fundamentar la importancia de realizar el ajuste de dosis para evitar el daño renal.

Este estudio también destaca la importancia de la monitorización de la Vancomicina y evidencia que la prescripción de libro, es decir calculada por mg/kg/día no es suficiente para alcanzar el éxito de la terapia, ya que solo en el 36.5% de los pacientes alcanzó el objetivo terapéutico o llamado también “estándar de oro” según lo establece Guía Sanford Antimicrobiana 2021 de la cual se tomó como referencia que el ABC de 400-600 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ para que sea considerado como efectivo. En un estudio realizado en Argentina (Suarez et al., 2021), se llevó a cabo la monitorización farmacocinética de la Vancomicina en 31 pacientes en estado crítico, el 78% de las concentraciones plasmáticas determinadas estaban fuera del rango terapéutico y sólo en 8 pacientes se obtuvo un $\text{ABC}_{24}/\text{CIM} \geq 400$ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$; ahora bien para llegar a este rango terapéutico efectivo es necesario encontrar la dosis adecuada para cada paciente considerando los factores que ya se mencionaron

anteriormente, sin embargo la piedra angular para lograr alcanzar el objetivo, es la concentración que el fármaco alcanza en sangre. Los resultados obtenidos en esta investigación mostraron que la determinación del fármaco implica actividades que involucran otros procesos y la participación de más personal de la salud y que por lo tanto está sujeto al riesgo de equivocarse en la toma de muestra y en la proyección de la dosis ideal.

Proponer un esquema terapéutico representa un desafío, sobre todo en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, debido al constante cambio en su estado de salud, estos cambios fisiológicos a su vez, modifican la farmacocinética del fármaco en cualquiera de las etapas ADME, ya que provoca cambios en el V_d , $t_{1/2}$, C_{min} y ABC/CIM , o bien, en el aclaramiento del fármaco; por esta razón en la práctica clínica se deben considerar todos los factores que pueden modificar la farmacocinética de Vancomicina, ya que, de no hacerlo hay un alto riesgo de que exista fracaso terapéutico ya sea porque el paciente alcance niveles tóxicos, o bien porque los niveles del fármaco en sangre son insuficientes lo que puede resultar en daño renal y resistencia bacteriana respectivamente, tal como lo evidenció este estudio en el que se muestra que no hay una correlación entre el ABC/CIM obtenida por la concentración que tuvieron los pacientes determinados por la dosis que indicó el médico con el ABC/CIM que proyectó el software y esto se debe a la “variabilidad intra e inter individual” es decir a una misma dosis, hay diferente respuesta.

La Vancomicina es un glucopéptido cuya concentración es dependiente del tiempo, es decir es la relación que existe del ABC/CIM durante 24 horas, respecto a la CIM del patógeno y es por este motivo que a este parámetro farmacocinético se le considera como el estándar de oro para garantizar la efectividad del tratamiento el cual está determinado por la concentración plasmática del fármaco y este a su vez por la dosis administrada; ahora bien existen tres factores que modifican la concentración de Vancomicina en el organismo, los que dependen del paciente, es decir, peso, talla, edad y función renal, el segundo factor son los que derivan del medicamento y su administración, es decir, la manera de preparar el medicamento, la dilución, el tiempo de administración, medicamentos concomitantes etc. y finalmente el estado de salud del paciente y la gravedad ya que en conjunto van a provocar el fracaso o el éxito de la terapia. Es por eso que para la monitorización del fármaco es necesario que existan protocolos, procedimientos y sobre todo, personal capacitado que tenga las competencias necesarias para integrar procesos clínicos y administrativos.

Tal como lo menciona Escobar, 2016 “La interpretación de las concentraciones obtenidas es discutible”, ya que como se encontró en esta investigación, existen hospitales que aún no cuentan con medición de niveles de concentración de Vancomicina, o no cuentan con procesos para la determinación de la muestra, o bien, no cuentan con un servicio de Farmacocinética clínica que se encargue de elaborar y vigilar los procesos que conlleva la monitorización, tales como los horarios de administración del medicamento, el tiempo que debe transcurrir para la extracción de la muestra y la interpretación de la muestra, entre otras, es decir la alta variabilidad de la operación en cada una de las etapas de la monitorización dificulta aplicar los principios de la farmacocinética clínica como herramienta para proponer esquemas terapéuticos personalizados.

En la actualidad existen hospitales en México en los que se miden niveles séricos de vancomicina, pero sin aplicar principios farmacocinéticos debido a que carecen de personal calificado para una interpretación adecuada, lo que limita su impacto terapéutico, por lo que la prescripción sigue siendo empírica, lo que resalta en la necesidad de mejorar las prácticas de prescripción y monitorización del fármaco, por otro lado, hoy en día existen herramientas como softwares de acceso libre para poder realizar monitorización, por ejemplo el software de Vancomicina ClinCalc® que utiliza estimaciones farmacocinéticas poblacionales, basados en modelos bayesianos y el método Sawchuk-Zaske, estos ayudan a calcular un régimen de dosificación de Vancomicina para un paciente adulto con estado de salud crítico cuando se cuenta con niveles de concentración de fármaco y también calcula los regímenes de Vancomicina de forma empírica cuando no se cuenta con niveles, el cálculo de la dosis lo determina únicamente con los datos antropométricos del paciente y la dosis indicada del fármaco, no obstante el juicio clínico y el análisis de la situación de cada paciente recae en el Farmacéutico.

XI. CONCLUSIONES

En México la MTF tiene un gran atraso, debido a que no es una práctica muy utilizada y a la falta de protocolos que definan el momento preciso para la determinación en la toma de muestra, el ajuste de dosis posterior al resultado de la muestra y la monitorización del paciente que le precede; la alta variabilidad en los procesos ya establecidos y el poco personal de salud para atender a una gran cantidad de pacientes graves, hace complicado que se lleve a cabo la monitorización, sin embargo la participación del farmacéutico clínico en el equipo de salud contribuye para integrar los conocimientos de la farmacodinamia y farmacocinética en la terapia de los pacientes, con la finalidad de maximizar la efectividad del tratamiento y minimizar los efectos adversos

Medir las concentraciones de un fármaco como la vancomicina, puede representar un elevado costo para la institución, y puede también ser susceptible de presentar fallas en el proceso de las tomas de muestra, incluso ser incómodo para el pacientes, no obstante el contar con protocolos estandarizados que minimicen los riesgos y contribuyan a encontrar la dosis ideal para los pacientes es un objetivo alcanzable, ya que existen programas que pueden apoyar para individualizar una prescripción con vancomicina, incluso sin contar con concentraciones del fármaco, como el software ClinCalc®.

Con la realización de este estudio, se pudo observar que, los pacientes críticos presentan alteraciones de los procesos farmacocinéticos debido al cambio constante de salud, observándose principalmente alteraciones en el volumen de distribución y en el aclaramiento renal, por lo que los requerimientos diarios de vancomicina para un paciente crítico, van a estar directamente relacionados con el aclaramiento de creatinina y la función renal y éstos a su vez con la variabilidad intra e inter individual, es por eso, que es imprescindible implementar protocolos enfocados a detectar estas variaciones y capacitar a los profesionales de la salud para dejar atrás la prescripción de libro y realizar un uso racional de Vancomicina, para llevarlo a cabo, el farmacéutico es el profesional de la salud que cuenta con el perfil clínico y con conocimientos en farmacocinética que lo hacen capaz de implementar los procesos para implican el realizar la monitorización de fármacos, e interpretar los resultados que conlleven a realizar ajustes de dosis hasta cumplir con el objetivo terapéutico.

XII. APLICACIÓN PRÁCTICA

12.1.1. EJEMPLO DE MONITORIZACIÓN DE PACIENTES TRATADOS CON VANCOMICINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA APLICANDO EL SOFTWARE DE ACCESO LIBRE ClinCalc®

Para comprobar la importancia de la monitorización de Vancomicina y realizar individualización de la terapia, así como, comparar el esquema terapéutico convencional vs dosificación individualizada se llevó a cabo una Intervención Farmacéutica, la cual se realizó en un hospital de tercer nivel de la CDMX durante 30 días e incluyeron las siguientes etapas:

- A. Identificación de pacientes con tratamiento con Vancomicina
- B. Determinación de parámetros farmacocinéticos determinados por prescripción convencional con ayuda del software ClinCalc®
- C. Cálculo de dosis ideal con ayuda del software ClinCalc®
- D. Realización de la intervención con farmacéuticos clínicos y médicos tratantes.

12.1.2. IDENTIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN

Se identificaron a 7 pacientes a los que se les indicó Vancomicina, se excluyeron a 2 pacientes, debido a que uno de ellos falleció antes de concluir las 24 horas de tratamiento, y al otro paciente número 2 se le suspendió el tratamiento con Vancomicina, por lo que, la monitorización y ajuste de tratamiento se llevó a cabo solo en 5 pacientes. La identificación de los pacientes y las intervenciones se dieron durante el mes de agosto 2023.

La edad promedio de la población fue de 59.85 años $\pm$ D.E. 20.01 años. El género femenino representó el 28.5% de la población y los principales diagnósticos fueron Neumonía asociada al ventilador.

12.1.3. CÁLCULO DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DETERMINADOS POR PRESCRIPCIÓN CONVENCIONAL CON AYUDA DE SOFTWARE ClinCalc®

Para confirmar la importancia de la monitorización de Vancomicina se llevó a cabo la aplicación de los principios de la Farmacocinética, con la finalidad de realizar intervenciones farmacéuticas que tuvieran como objetivo ajustar la dosis del paciente previo a recibir un esquema terapéutico basado en la prescripción convencional.

12.1.4. CÁLCULO DE DOSIS DE IMPREGNACIÓN Y DE MANTENIMIENTO, DETERMINACIÓN DEL ABC Y C_{min} PRESCRIPCIÓN POR MÉTODO CONVENCIONAL.

Para realizar la individualización de la terapia se recopilaron los datos antropométricos de los pacientes, se verificaron los parámetros clínicos como el nivel de creatinina sérica y se calculó la depuración de creatinina con la fórmula 1 y fórmula 2, posteriormente con ClinCalc® se determinaron los parámetros farmacocinéticos como ABC/CIM y C_{min} con la dosis inicial indicada por el médico tratante, en la **Tabla 8** se muestran los parámetros obtenidos con la prescripción convencional.

Tabla 8. Base de datos de los pacientes analizados al inicio de su tratamiento con Vancomicina.

Datos antropométricos del paciente					Regimen de dosificación por método convencional		Parámetros clínicos		Parámetros Farmacocinéticos		
N°	Edad (años)	Genero	Talla (cm)	Peso (Kg)	Dosis (mg)	Intervalo (h)	CrSr (mg/dL)	CICr (mL/min)	ABC (μh/mL)	Cmin (mg/L)	t 1/2 (h)
P1	78	F	145	45	1000	12	0.28	117.63	339	9.3	8.1
P2	60	M	168	46	1000	12	0.50	85	366	10.4	8.9
P3	65	M	171	53	1000	12	0.47	95	349	10.3	9.8
P4	75	M	158	50	500	48	1.77	23	374	12.6	37.9
P5	67	M	176	80	1000	12	0.71	35	491	16.9	20.7
P7	56	M	174	84	1000	12	0.58	120	422	14.8	18.7

12.1.5. CÁLCULO DE DOSIS DE IMPREGNACIÓN Y DE MANTENIMIENTO INICIAL Y DETERMINACIÓN DE ABC Y C_{min} PRESCRIPCIÓN POR MÉTODO INDIVIDUALIZADO.

También se determinó la dosis de impregnación y de mantenimiento para cada uno de los pacientes, basados en la individualización de la terapia; en la **Tabla 9** se detallan los datos de los pacientes, así como los parámetros farmacocinéticos obtenidos con la dosis sugerida por el software ClinCalc® con la finalidad de proponer al médico tratante el cambio o ajuste de dosis.

Tabla 9. Base de datos de los pacientes a los que se les realizó ajuste de dosis de mantenimiento al inicio del tratamiento con Vancomicina.

Datos antropométricos del paciente					Ajuste con software ClinCalc®				
Nº	Edad (años)	Género	Talla (cm)	Peso (Kg)	Dosis (mg)	Intervalo (h)	ABC (μ /h/mL)	C _{máx} mcg/mL	C _{min} (mg/L)
P1	78	F	145	45	1000	8	510	28.1	15.5
P2	60	M	168	46	750	8	415	22.3	13
P3	65	M	171	53	1000	8	523	27.6	16.8
P4	75	M	158	50	750	24	560	18.9	560
P5	67	M	176	80	1000	12	491	24.4	16.9
P7	56	M	174	84	1250	12	528	25.8	18.5

12.1.6. INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA PARA AJUSTE DE DOSIS.

Con los parámetros calculados se realizó una propuesta de ajuste de dosis, la cual se hizo llegar al médico tratante con la finalidad de que el paciente alcanzara el objetivo terapéutico, en la intervención, no solo se trató de ajustar la dosis sino también de monitorizar las concentraciones del fármaco continuamente, el estado del paciente y datos de laboratorio, toda esta información fue necesaria para llevar a cabo la monitorización de Vancomicina, los parámetros que se revisan en dicha monitorización se enlistan a continuación:

- A. Parámetros clínicos: Leucocitos, Proteína C reactiva, Procalcitonina y CrSr;
- B. Factores del medicamento: fecha de inicio del tratamiento, hora de administración, velocidad de infusión y volumen de disolución,
- C. Factores del proceso de toma de muestra del fármaco: hora de la toma de la muestra para medición de la concentración del fármaco.

Todas estas variables son importantes para llevar a cabo la monitorización y el ajuste de la dosis, considerar la variabilidad intra e inter individual y no solo usar el software ClinCalc®. A continuación, se muestra un ejemplo de un paciente al que se le realizó monitorización de Vancomicina.

Paciente masculino de 65 años de edad, con un diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica por *Pseudomona aeruginosa*, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal KD G5, inicia con tratamiento de Vancomicina el 2 de agosto del 2023, La dosis la determinó el médico tratante a 500 mg cada 48 horas; en la **Tabla 10** se muestra el seguimiento que se llevó a cabo con el paciente.

Datos antropométricos y datos clínicos:

- peso de 50 Kg
- talla de 1.58 m
- CrSr de 1.77 mg/dL
- ClCr de 25 mg/min

Al principio se le preguntó al infectólogo el motivo de la prescripción de Vancomicina ya que no es tratamiento de elección para *Pseudomona aeruginosa* el médico informó que había

sospecha de que el paciente tiene un coco debido a que estuvo en tratamiento previo a base de ceftazidima/avibactam y levofloxacin, pero continuaba con fiebre y procalcitonina elevada.

Los primeros tres días de tratamiento se observa que la dosis de Vancomicina se encontraba en niveles subterapéuticos, esto debido a que el fármaco tardó en alcanzar el estado estacionario y a que tras la primera y segunda dosis de Vancomicina se realizó hemodiálisis al paciente sin administrar una dosis de rescate.

Se sugirió al médico tratante cambiar los horarios de administración de Vancomicina para que no interfiera con el proceso de sustitución renal y llevar una monitorización continua de su función renal.

Como se muestra en la **Tabla 10** el paciente logró terminar su tratamiento a 7 días de tratamiento.

Tabla 10. Monitorización de Vancomicina en un paciente con enfermedad renal

Fecha	Dosis (mg)	Intervalo (h)	CrSr mg/dL	ClCr mg/min	ABC μ h/mL	Cmin mg/L	t 1/2	Vancocinemia μ h/mL	Dosis de mantenimiento (mg)	Intervalo (h)	ABC μ h/mL	Cmin mg/L
02/08/2023	500	48	1.77	25	374	12.6	39.4	NA	750	24	560	18.9
03/08/2023	500	48	3.13	15	275	8,5	66	NA	750	48	469	15.1
04/08/2023	500	48	2.38	15	277	8.8	60.4	8.99	750	36	556	18.8
05/08/2023	750	48	3.35	14	470	15.3	66	NA	750	48	469	15.1
06/08/2023	750	48	2.16	20	399	12.5	57.6	12.70	750	36	531	17.8
07/08/2023	750	48	3.35	14	437	13.8	66		750	48	469	15.1
08/08/2023	750	48						13.53	750	48	469	15.1
09/08/2023	750	48	3.35	10	470	15.3	66	NA	750	48	469	15.1

En el octavo día de tratamiento no hubo reporte de creatinina sérica por lo que no se pudo determinar ABC y C_{min}.

XIII. RECOMENDACIONES

IMPORTANCIA DE LA INTERVENCIÓN DEL FARMACÉUTICO CLÍNICO EN LA MONITORIZACIÓN DE VANCOMICINA.

La actuación del farmacéutico representa la parte más importante de la monitorización farmacocinética es por eso que se requiere de un excelente juicio clínico para interpretar el resultado y al mismo tiempo relacionarlo con el estado del paciente, así como el de considerar la terapia concomitante para realizar un ajuste de dosis que contribuya a alcanzar los objetivos terapéuticos ya que el verdadero reto se da en los pacientes críticos de la práctica diaria.

El farmacéutico debe identificar al paciente y evaluar la farmacoterapia, así como la indicación para recibir Vancomicina, posteriormente proyectar la dosis de impregnación y de mantenimiento que deberá recibir el paciente en función de las características individuales, luego realizar una intervención farmacéutica al médico tratante y una vez aceptada, monitorizar la función renal del paciente así como, monitorizar las concentraciones del fármaco y del proceso de las tomas de muestra, tal como se explica en el diagrama de la figura 7 y 8, todo este proceso complejo para obtener la dosis que requiere específicamente cada paciente.

Todas las actividades descritas en los diagramas de flujo muchas veces quedan al aire y en la buena intención de los profesionales de la salud, sin embargo, la monitorización, es un proceso que se debe realizar estrictamente en el orden establecido y de manera continua y el profesional capacitado para validar el uso racional de este fármaco y la seguridad en el paciente es sin lugar a dudas el farmacéutico clínico, sin embargo es una actividad en equipo: el médico (quien prescribe y establece las dosis), el farmacéutico (quien revisa prescripción y realiza la monitorización y sugiere el ajuste de dosis para cada paciente en tratamiento) y el equipo de enfermería (que es quien administra el tratamiento y realiza y supervisa la preparación del mismo y programa el equipo con la velocidad de infusión).

De acuerdo a la información que se requiere para individualizar la dosis de vancomicina se describe en la **Figura 19** la manera en la que se debe llevar a cabo el proceso para la obtención de la muestra y el ajuste de dosis.

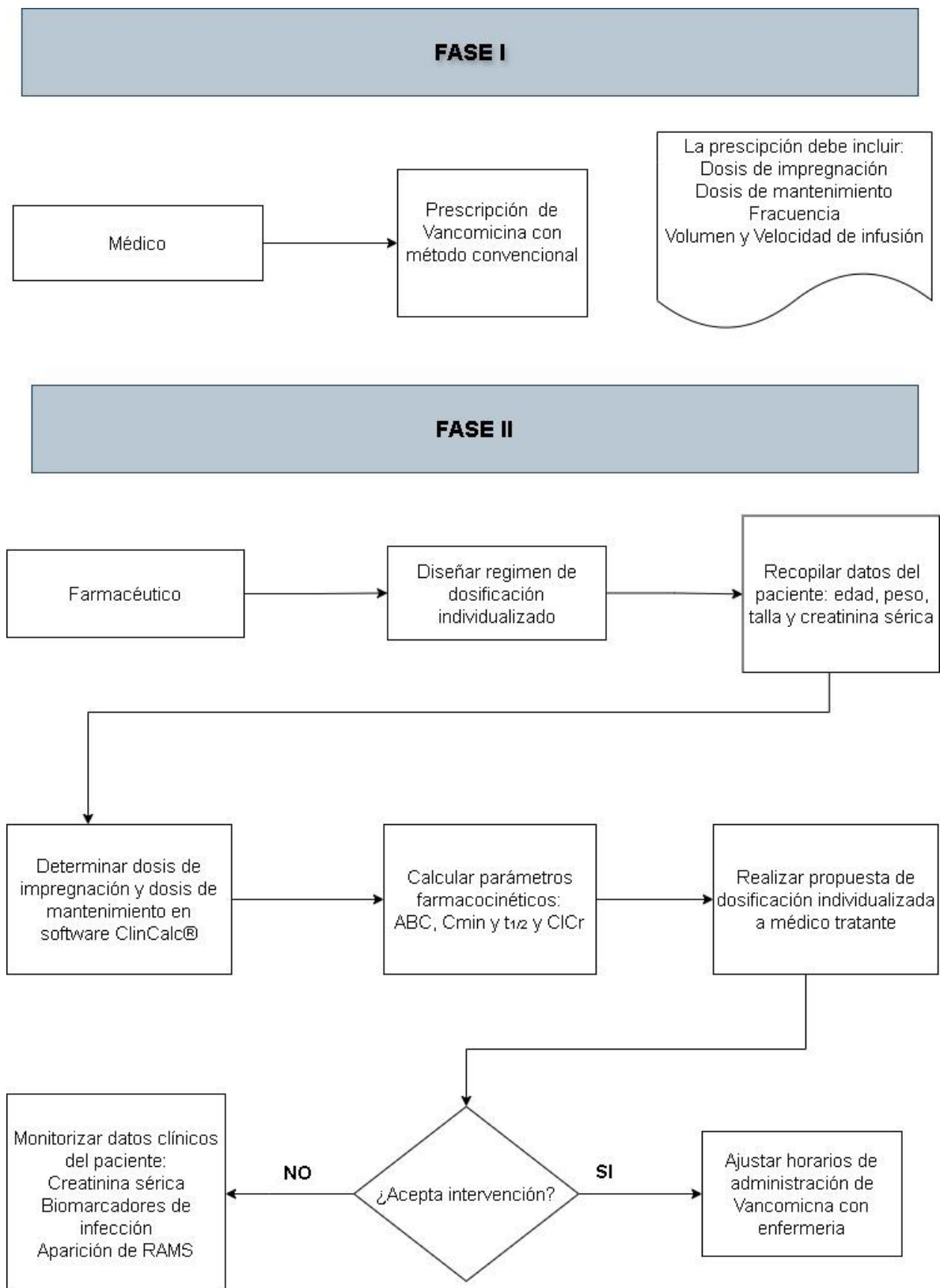
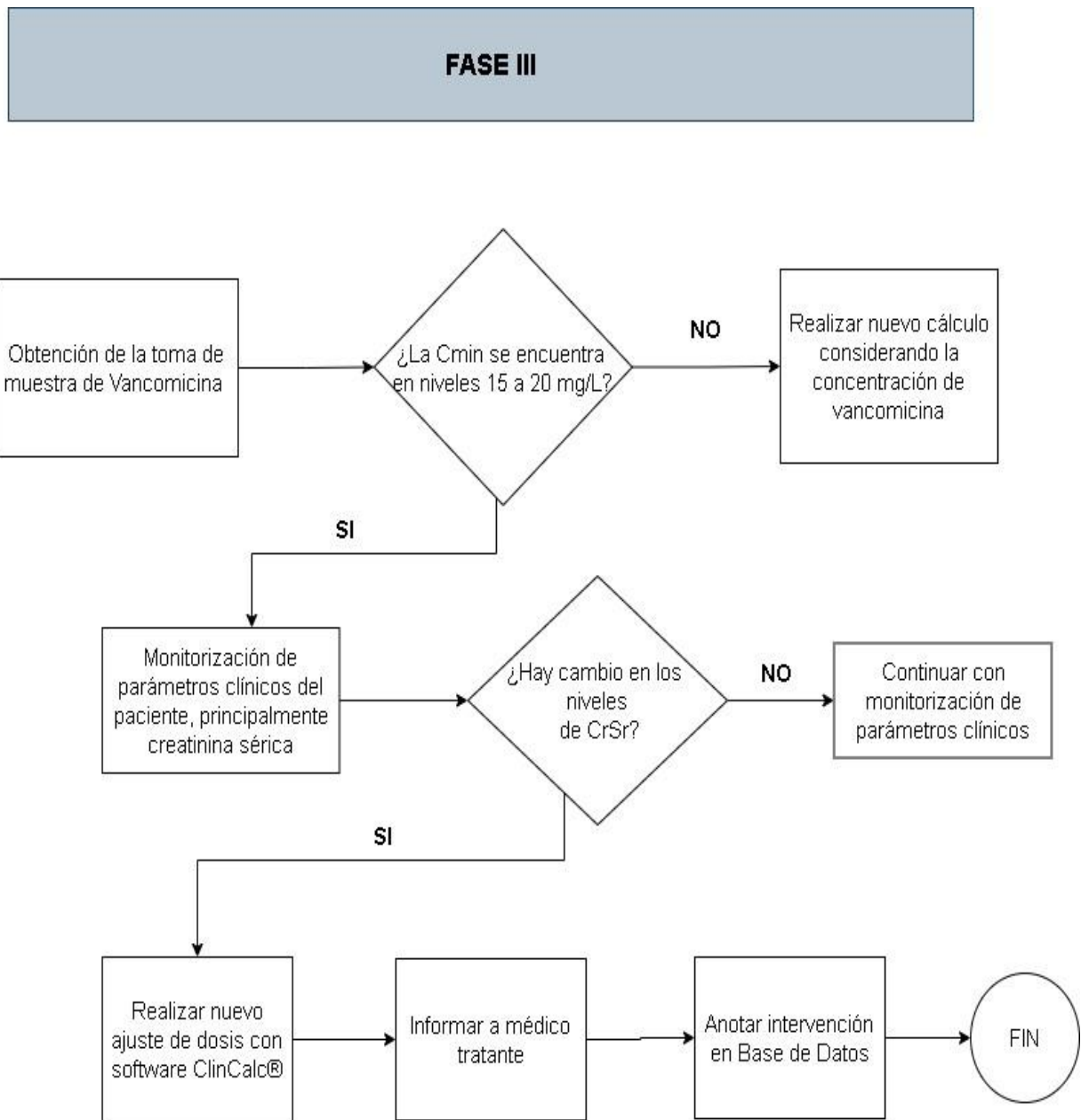


Figura 19. Proceso para llevar a cabo Monitorización de Vancomicina



Continuación de Figura 19. Proceso para llevar a cabo Monitorización de Vancomicina

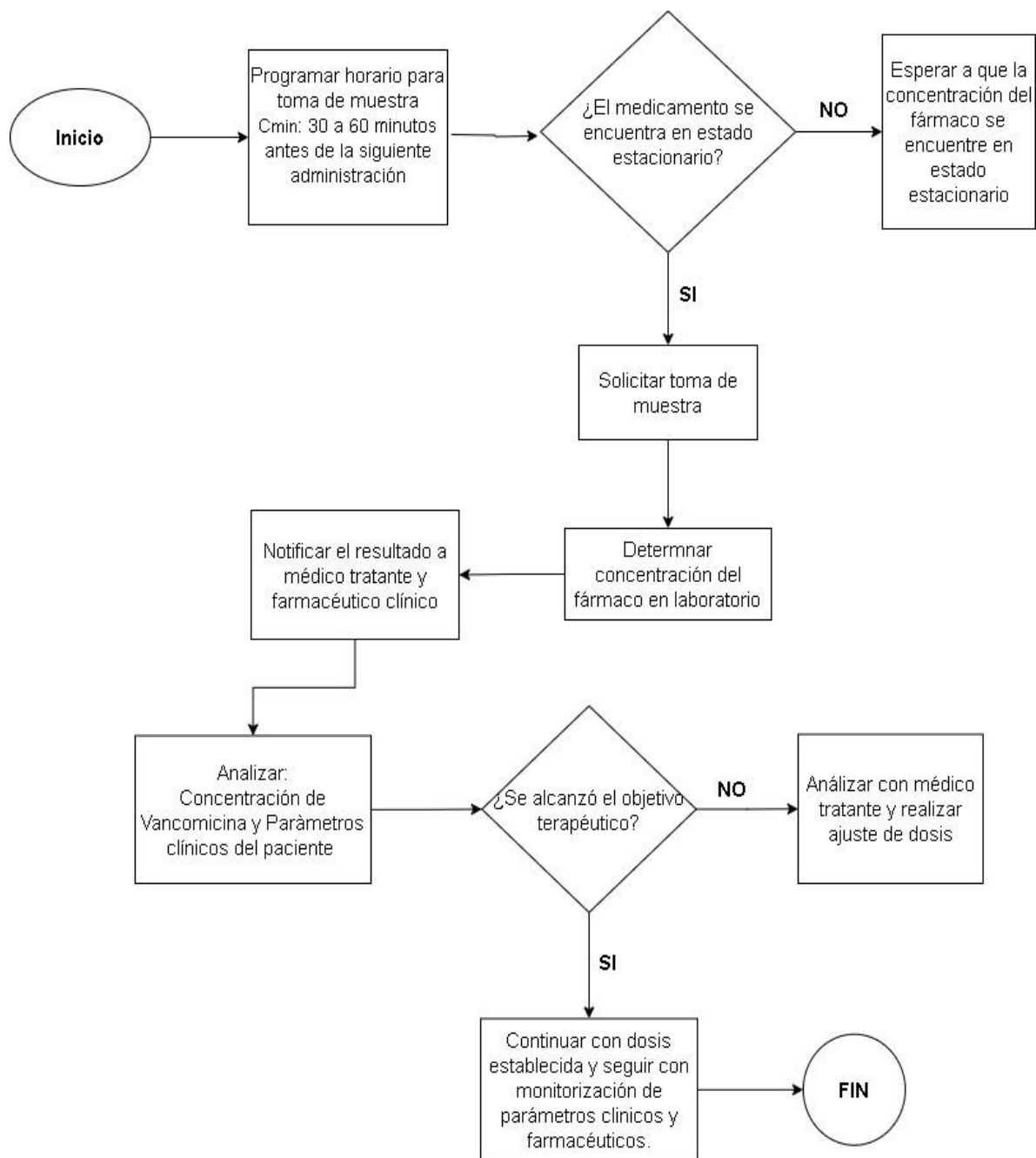


Figura 20. Proceso para la obtención de la muestra de Vancomicina y el ajuste de dosis.

XIV. REFERENCIAS

1. Alvarez Francisco, O. P. (2008). Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Redalyc*, 113-123 doi:DOI: 10.1016/S0213-005X(08)72695-8.
2. Amores J. (15 de Junio de 2021). Nefrotoxicidad en pacientes ingresados a la UCI con monitorización de niveles de vancomicina. *Revista Médica de Panamá - ISSN 2412-642X*, 41(1). doi:DOI: 10.37980/im.journal.rmdp.20211774
3. Arribas I, (Marzo de 2012). *Academia de Farmacia de Aragón*. (C. O. Zaragoza, Ed.) Obtenido de Farmacogenética y Variabilidad Interindividual en la respuesta a los medicamentos: <https://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/documentos/documento21.pdf>
4. Bautista, U. (2022) Análisis de la eficacia terapéutica de vancomicina en pacientes de la UCI (Tesis de Maestría no publicada) UAEH.
5. Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2012). *Goodman & Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill Interamericana.
6. Burgos M, H. L. (Junio de 2019). Ajuste de antibióticos en obesidad. *Gui Prioam*. Obtenido de <https://www.guiaprioam.com/indice/dosificacion-de-antibioticos-en-pacientes-obesos/>
7. Cabrera-Maqueda, J. M., Fuentes, L., Valero, G., Baidez, A. E., García, E., Díaz, J., & García-Vázquez, E. (2018). Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central [Antibiotic diffusion to central nervous system]. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 31(1), 1–12.
8. Cáceres, G y Paulo, C. (2007). El inicio de la Farmacocinética Clínica. *Llatin American Journal of Pharmacy*, 462-467. Obtenido de <https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/7502>.
9. Carrillo R, Zavaleta B, Álvarez H, Carrillo DM, Carrillo CA. (2013). La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 56(3), 5-11. Recuperado en 22 de octubre de 2024, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000700002&lng=es&tlng=es.
10. Calvo M, G. M. García M, J., Martínez J, Fernández M, M. (2022). Farmacocinética Clínica. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 626-663. <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>.
11. Cortés, J., Cuervo-Maldonado, S., Nocua-Báez, L., Valderrama, M., Sánchez, E., Saavedra, A., Torres, J., Forero, D., Álvarez-Moreno, C., Leal, A., Pérez, J.,

- Rodríguez, I., Guevara, F., Saavedra, C., Vergara, E., Montúfar, F., Espinosa, T., Carrizosa, J., Meléndez, S., Espinosa, C., García-López, F., Guzmán, I., Cortés, S., Díaz, J., & González, N., (2022). Guía de práctica clínica para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad. *Revista de la Facultad de Medicina*, 70(2), e93814. Epub May 24, 2023. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v70n2.93814>
12. Dolores Buelga, F. M.-G. (1 de December de 2005). Population Pharmacokinetic Analysis of Vancomycin in Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(12), 4934–4941. doi:<https://doi.org/10.1128/aac.49.12.4934-4941.2005>
 13. Domínguez Gil, Hurlé M, Fernández G. (3 de Junio de 2022). *Curso de Monitorización de Fármacos en la Práctica Clínica*. Obtenido de Introducción a la monitorización de Fármacos y nuevas perspectivas: <https://cursotdmsalamanca.es/01/MA%20-%20LUNES%20-%2001.pdf>
 14. Escobar, Leslie, Gai, María Nella, Regueira, Tomás, & Andresen, Max. (2012). Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Revista médica de Chile*, 140(6), 780-788. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000600014>
 15. Escobar, Leslie (2016). THERAPEUTIC DRUG MONITORING AND PRACTICAL ASPECTS OF PHARMACOKINETICS. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(5), 605-614. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.09.006>
 16. García J, Dolores S, Fernández G, Otero J, Dominguez G, (2001). Farmacocinética de poblaciones : una aproximación a los tratamientos antimicrobianos. *ELSEVIER*, 219-228. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X0172616X>
 17. Gilbert, D.N, Cha,bers, H.F, Saag, M.S, Pavia, A.T, Boucher, H.W, Freedman, D.O, kim, K, Schwartz, B.S, (2021). *Guía Stanford Antimicrobina*. Obtenido de https://drive.google.com/file/d/1kT_-2Xu4-RSCs9KiK95t9Z1D-mQhwmE2/view.
 18. Gómez, K.(1 Abril-Junio2015). Farmacología aplicada en el paciente quemado. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 38(1) S228-S229. Obtenido de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas151bc.pdf>.
 19. Honorato, J. (Junio de 2010). Fármacos y Diálisis. *ELSEVIER*, 31(2), 47-53. doi:DOI: 10.1016/j.dialis.2009.12.001
 20. Horstkotte Dieter, F. F.-S. (2004). Guía de Práctica Clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Revista de Cardiología*, 57(10), 952-962. doi:<https://doi.org/10.1157/13066456>
 21. J, C. (24 de Mayo de 2023). *Guía de práctica clínica para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad*. doi:<https://doi.org/10.15446/revfacmed.v70n2.93814>.
 22. J, R. M. (January de 2006). The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin, Clinical Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 42(Issue Supplement_1), S35–S39. doi:<https://doi.org/10.1086/491712>

23. Jandreski Mark, G. J. (1993). Measurement of antimicrobial agents in cerebrospinal fluid using the abbott TDx analyzer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 263-268. doi:<https://doi.org/10.1002/jcla.1860070505>
24. Kane S. (s.f.). *Vancomycin Calculator*. *ClinCalc*. Obtenido de <https://clincalc.com/About.aspx>
25. Lee, C. W., & Lee, H. M. (1989). Evaluation of the Abbott TDx analyzer. *Journal of analytical toxicology*, 13(1), 50–56. <https://doi.org/10.1093/jat/13.1.50>.
26. Lozano, A. P. (Febrero de 2018). DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA ECUACIÓN PARA LA DOSIFICACIÓN INICIAL DE VANCOMICINA EN PACIENTES ANCIANOS. *Salamanca*, 3(1), 111-119. Obtenido de <https://www.proquest.com/docview/2030157062/831E1AF7CD1E454EPQ/1>
27. Michael, R. (January de 2006). The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clinical Infectious Diseases*, 42, S35–S39. doi:<https://doi.org/10.1086/491712>
28. Orjuela Ana María, C. G. (July de 2022). Vancomycin administration patterns in critically ill patients. *Revista Medica de Risalda*, 27(2), 89-88. doi:DOI: 10.22517/25395203.24682
29. Recommendations for antibiotic monitoring in ICU patients. (2008). *Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 32(2), 113-123. doi:[https://doi.org/10.1016/S1130-6343\(08\)72823-X](https://doi.org/10.1016/S1130-6343(08)72823-X)
30. Roberts Jason, L. J. (2009). Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *PubMed*, 37(3), 840–859. doi:DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff
31. Robles Ana, & González-López, E. H (2009). Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*(52), 21-23. Obtenido de https://www.uaeh.edu.mx/investigacion/icsa/LI_UsoMedic/Ana_Robles/therapeutic.pdf
32. Rodríguez, F.A, Henao, A.I, Osorno, S.C, (2008). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la sepsis en el servicio de urgencias de adultos. *SCIELO*, 33(3), 223-243. doi:<https://doi.org/10.15446/revfacmed.v70n2.93814>. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-244820080003000008&lng=en&tlng=es.
33. Rybak, M. (January 2006) The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clinical Infectious Diseases*, 42 S35–S39 <https://doi.org/10.1086/491712>.
34. SEFH, S. E. (2011). *Grupo Español de Farmacocinética y Farmacogenómica*. Obtenido de https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fcocinetica/MANUALROTACIONRESIDENTE.pdf?utm_content=buffer5856d&utm_medium=social&utm_source=twitter.com&utm_campaign=buffer

35. Serra G, G. N. (diciembre de 2009). Estudio de la dosificación de fármacos en los pacientes con obesidad mórbida. *Farmacia Hospitalaria*, 330-334. doi:DOI: 10.1016/S1130-6343(09)72976-9
36. Sociedad Europea de Cardiología. (2023). *Guía ESC 2023 sobre el diagnóstico y tratamiento de endocarditis* 44, 3948-4042. doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>
37. Suarez A, M. C. (2021). Monitorización de concentraciones plasmáticas. *Rev. OFIL·ILAPHAR*, 31(3), 287-295. doi:<https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x2021000300007>
38. Troche María, M. G. (2017). Utilización de antibióticos en el Centro Nacional del Quemado, Paraguay. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 15(2), 97-103. doi:Doi: 10.18004/Mem.iics/1812-9528/2017.015(02)97-103
39. U, B. (2022). Análisis de la eficacia terapéutica de vancomicina en pacientes de la UCI. (*Tesis de Maestría no publicada*) UAEH. Pachuca de Soto.
40. Villena, Rodolfo, González, Claudio A, Nalegach, M. Elisa, Vásquez, Alexandra, Villareal, Marcela, & Drago, Michele. (2014). Therapeutic monitoring of intravenous vancomycin in a pediatric critical care unit. *Revista chilena de infectología*, 31(3), 249-253. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000300001>

XV. GLOSARIO:

Absorción: se trata del movimiento del fármaco desde su sitio de administración hasta el torrente sanguíneo, con una velocidad que está en función de las características físicas de la droga y de su formulación.

Aclaramiento: Es la concentración del fármaco eliminado de la sangre en una unidad de tiempo.

Área Bajo la Curva: es un parámetro que indica el grado o la intensidad de absorción que se consigue tras la administración de un medicamento y corresponde a la eficacia del fármaco, esta depende de la concentración y del tiempo que permanezca por encima de la CIM de la bacteria.

CrSr: Creatinina Sérica: Es un producto de desecho de las proteínas

Concentración Mínima inhibitoria: Es el nivel más baja de un antibiótico

Concentración Máxima: concentración máxima plasmática que se alcanza tras la administración de un medicamento.

Distribución: es un parámetro cinético que permite relacionar la cantidad en el organismo con la concentración en este,

Dosis de carga: Es aquella que permite alcanzar de forma rápida niveles terapéuticos del fármaco.

Dosis de mantenimiento: Son las dosis múltiples del fármaco administradas de manera constante durante un intervalo de tiempo para alcanzar concentraciones terapéuticas, las dosis de mantenimiento evitan que el fármaco se elimine por completo.

Farmacocinética clínica: es una herramienta que ayuda a optimizar el uso de fármacos mediante el diseño de pautas posológicas individualizadas mediante la integración de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos con el objetivo de alcanzar objetivos terapéuticos.

Monitorización Terapéutica: consiste en vigilar de manera constante la concentración de fármaco en sangre o algún otro fluido biológico y analizar e interpretar el resultado para emitir recomendaciones que contribuyan a realizar ajustes de dosis que permitan alcanzar una concentración segura y efectiva.

Tiempo de vida media: Es un parámetro que orienta sobre el periodo de permanencia del fármaco en la sangre

Vancocinemia: Es la medición de la concentración de Vancomicina en sangre y sirve para llevar a cabo la monitorización de vancomicina y el ajuste de dosis.

ANEXOS



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS

Noviembre 28 de 2023

DG/CIFV/023/2023.

Asunto: Carta fin de estancia Alumna de Maestría

Dra. Claudia Velázquez González
Coordinadora de la Maestría en Farmacia Clínica
Instituto de Ciencias de la Salud
Universidad del Estado de Hidalgo
Presente

Estimada Dra. Velázquez:

Es un gusto saludarla y distraigo su atención para informarle que la alumna **L.F. Nancy De Yanira Sánchez Benítez**, con número de cuenta 151240 quien se encuentre inscrita en el programa de maestría en Farmacia Clínica y quien realiza el proyecto "MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE VANCOMICINA EN PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO", ha concluido su estancia de manera satisfactoria en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Sin más por el momento aprovecho para enviarle un cordial saludo.

Atentamente.

Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal
Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia
Teléfono 5554871700 Ext. 5604

APLICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS DE LA FARMACOCINETICA PARA EL AJUSTE DE DOSIS DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRITICOS

Nancy de Yanira Sánchez Benítez y Ana Luisa Robles Piedras

Área Académica de Farmacia, del Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

RESUMEN

Vancomicina es un antibiótico de amplio espectro que pertenece a la familia de los glucopéptidos tricíclicos, es de estrecho margen terapéutico y eficaz contra bacterias gram positivas como *estafilococos aureus* resistente a meticilina, Vancomicina tiene un perfil de efectos adversos dosis dependiente motivo por el que para minimizar los efectos adversos como la nefrotoxicidad u ototoxicidad se deben monitorizar sus concentraciones en séricas o en caso contrario evitar dosis sub terapéuticas que induzcan resistencia bacteriana; es poco común encontrar hospitales en los que se realice monitorización de Vancomicina y por lo tanto no realizan ajustes de dosis basados en los principios de la farmacocinética, siendo este el principal problema con el uso de Vancomicina. La finalidad de este trabajo fue analizar de manera retrospectiva a 168 pacientes en estado crítico a los que se les administro Vancomicina, esta investigación encontró que 41 pacientes contaron con registro de concentración del fármaco y solo 15 pacientes se encontraron dentro del objetivo terapéutico, 5 pacientes obtuvieron niveles sub terapéuticos y el resto llegaron a concentraciones tóxicas. Este trabajo resalta la importancia de usar los principios farmacocinéticos aplicándolos en la práctica clínica diaria del mismo modo que se deben considerar las características intra e interindividuales de los pacientes que pudieran influir para encontrar la dosis de Vancomicina ideal para que la terapia sea segura y eficaz.

INTRODUCCIÓN

Vancomicina fue aislada por primera vez en el año de 1955 en las tierras de Borneo a partir de *Streptomyces Orientalis*, fue descubierta por un científico de apellido McCormick, quién le dio el término de *Vanquish*, que en ingles significa Vencer, acuño este termino ya que al interaccionar con otras bacterias inhibía su crecimiento y fue así como consiguió el nombre de Vancomicina.

Vancomicina actúa sobre las bacterias grampositivas, como los estafilococos resistentes a la meticilina o los enterococos resistentes a las aminopenicilinas, también se pueden emplear para tratar las infecciones graves con cocos

grampositivos en pacientes alérgicos a los betalactámicos.

Vancomicina es un fármaco con un perfil de efectos adversos dosis dependiente y es de estrecho margen terapéutico por lo que la dosis debe ser calculada a partir de las características de cada paciente y en diferentes etapas de su enfermedad. Muchas veces nos preguntamos ¿por qué se producen efectos negativos en los pacientes?, efectos que solo veríamos si se administran a dosis altas, o bien, ¿por qué la terapia fracasó? Pues bien, en el siglo XVI Paracelso llegó a la conclusión de que para que una sustancia sea tóxica o provoque efectos negativos dependerá de la dosis.



La Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
otorga la presente

CONSTANCIA

NANCY DE YANIRA SÁNCHEZ-BENÍTEZ, MIRIAM DEL CARMEN CARRASCO-PORTUGAL, ELENA GUADALUPE OLVERA-HERNÁNDEZ, MIRANDELI BAUTISTA-ÁVILA, MINARDA DE LA O-ARCINIÉGA, ANA LUISA ROBLES-PIEDRAS

Por la presentación de su trabajo titulado:

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS, APLICANDO UN SOFTWARE DE ACCESO LIBRE

en el marco del **LVII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas**, realizado del **10 al 13** de noviembre 2024, en Expo Mundo Imperial, Acapulco, Guerrero.

“Por la superación técnica y científica de los profesionales farmacéuticos”

Dr. Cidiro David Toledo Jaramas
Director de Ciencia y Tecnología de la
AFM 2022 - 2024

Dra. Angélica Meneses Acosta
Presidenta de la
AFM 2022 - 2024

Ing. José María García Velázquez
Vicepresidente de la
AFM 2022 - 2024 D

Dr. Sergio Alberto Bernal Chóvez
Subdirector de Ciencia y Tecnología de la
AFM 2022 - 2024



La Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

otorga la presente
CONSTANCIA a:

Sánchez Benítez Nancy de Yanira, Robles Piedras Ana Luisa, Carrasco Portugal Miriam del Carmen, De la O Aráñega Mirarda, Bautista Ávila Mirandel, Olvera Hernández Elena

por su trabajo de investigación:

"Optimización de la terapia con vancomicina en pacientes críticos, a través de la aplicación de la farmacocinética. Estudio de caso"
presentado en el **LV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas** y Tercer Congreso Virtual del 14 al 16 de noviembre, 2022

"Por la superación técnica y científica"


Dra. Angélica Meneses Acosta
Presidente de AFM A.C.


Dr. Cairo David Toledano Jaimés
Director de Ciencia y Tecnología, AFM



LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
ZACATECAS
Francisco García Salinas



A TRAVÉS DE LA UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS
Y LA COORDINACIÓN DEL ÁREA DE CIENCIAS DE LA SALUD

OTORGA EL PRESENTE

RECONOCIMIENTO

A. LF. NANCY DE YANIRA SÁNCHEZ BENITEZ

Y le Agradece su valiosa participación como

PONENTE con el Tema:

"COFAT: Órgano asesor y gestor del sistema de medicación" dentro del curso
de **IMPLEMENTACIÓN DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS** realizado de forma
virtual a través de la plataforma virtual del programa de Educación Continua de
la Unidad Académica de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de
Zacatecas.

Zacatecas, Zac., 7 de octubre del 2023.

Dr. Juan Fernando Olvera de la Torre

Coordinador del

Área de Ciencias de la Salud



SOMOS
ARTE, CIENCIA Y
DESARROLLO
CULTURAL

Dr. María Angélica López Flores

Directora de la

Unidad Académica de Ciencias Químicas

