

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO



INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ÁREA ACADÉMICA DE FARMACIA

MAESTRÍA EN FARMACIA CLÍNICA

TESIS DE MAESTRÍA |

ANÁLISIS DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE VANCOMICINA
EN PACIENTES DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS.

Para obtener el grado de
Maestro en Farmacia Clínica

PRESENTA

L. F. Urias Bautista Sánchez

Directora de Tesis: Dra. Ana Luisa Robles Piedras
Co-directora: Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal.

Pachuca de Soto Hgo., Junio 2022



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
 Instituto de Ciencias de la Salud

Área Académica de Farmacia

03 de marzo de 2022

ICSa/MFC/108

ASUNTO: Asignación de Jurado de examen

M en C JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACION ESCOLAR

Por medio del presente informo a Ud. que el Jurado asignado al LF. Urías Bautista Sánchez con número de cuenta 216156, ha autorizado la impresión de la tesis titulada: **"Análisis de la Eficacia Terapéutica de Vancomicina en Pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos"**, para obtener el grado de **Maestro en Farmacia Clínica**, una vez que ha cumplido con las correcciones pertinentes.

A continuación, se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del Jurado:

Presidente	Dra. Mirandeli Bautista Ávila	
Vocal	Dra. Ana Luisa Robles Piedras	
Secretario	Dra. Minarda De la O Arciniega	
Suplente	Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal	
Suplente	M. en C. Elena G. Olvera Hernández	

Sin más por el momento, me reitero a sus apreciables órdenes

ATENTAMENTE
 "AMOR ORDEN Y PROGRESO"

M.C. Esp. Adrián Moya Escalera
 Director del Instituto de Ciencias de la Salud

M. en C. Elena Guadalupe Olvera Hernández
 Jefa del Área Académica de Farmacia

Dra. Lydia López Pontigo
 Coordinadora de Posgrado del ICSa

Dra. Claudia Velázquez González
 Coordinadora de la Maestría en Farmacia Clínica

Circuito ex-Hacienda La Concepción s/n
 Carretera Pachuca Actopan, San Agustín
 Tlaxiaca, Hidalgo, México, C.P. 42160
 Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 4327-4328
 farmacia@uaeh.edu.mx



ÍNDICE

GLOSARIO	ii
DEFINICIÓN DE ABREVIATURAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE TABLAS	viii
RESUMEN	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
III. JUSTIFICACIÓN	15
IV. OBJETIVOS	16
V. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	17
VI. HIPÓTESIS	18
VII. MÉTODO	19
VIII. CRITERIOS BIOÉTICOS	22
IX. RESULTADOS	23
X. ANÁLISIS DE RESULTADOS	34
XI. CONCLUSIONES	38
XII. RECOMENDACIONES	39
XIII. BIBLIOGRAFÍA	41
XIV. ANEXOS	45

GLOSARIO

Error de medicación: Efecto que puede evitarse y que es causado por una utilización inadecuada de un medicamento produciendo lesión a un paciente mientras la medicación está bajo control del personal sanitario, paciente o consumidor.

Estudio observacional: Estudio epidemiológico analítico en el que el investigador no determina la asignación de los sujetos a cada grupo, sino que se limita a registrar (observar) lo que ocurre en la realidad. Puede ser de cohortes, de casos y controles o transversal.

Estudio retrospectivo: Estudio en el que los datos recabados se refieren a acontecimientos que han ocurrido antes del momento en que se decide comenzarlos.

Estudios de utilización de medicamentos: estudios que tratan de la comercialización, distribución y uso de fármacos en una sociedad, con énfasis especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.

Fármaco: Cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas.

Farmacoepidemiología: Estudio del uso y los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones.

Hoja de recolección de datos: Matriz (en forma impresa o electrónica) en la que se consignan de manera sistemática y estructurada las variables obtenidas a lo largo de un estudio. Las variables pueden recogerse por entrevista del paciente, de la historia clínica, de otras fuentes o de varias de estas fuentes. El uso de hojas de recogida de datos estructuradas mejora la calidad de la información, disminuye

el número de variables desconocidas, y en los estudios sujetos a sesgo de información disminuye las posibilidades de que éste ocurra.

Medicamento: Sustancia o mezcla de sustancias utilizadas para prevenir o tratar una enfermedad o con finalidad diagnóstica.

Principio activo: La porción de un medicamento que da lugar al efecto farmacológico.

Problema Relacionado con los Medicamentos (PRM): Aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación.

Reacción adversa a los medicamentos (RAM): Se denominan reacciones adversas a cualquier respuesta a los fármacos que es nociva, involuntaria y que se produce en las dosis utilizadas normalmente en los seres humanos para profilaxis, diagnóstico o terapia de las enfermedades o para la modificación de las funciones fisiológicas.

Resultado Negativo asociado a la Medicación (RNM): Resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.

Seguimiento farmacoterapéutico: “Práctica centrada en el paciente en la cual el profesional asume la responsabilidad sobre las necesidades relacionadas con la medicación de un paciente. El farmacéutico acepta la responsabilidad de optimizar todo lo relacionado con la farmacoterapia, para alcanzar los mejores resultados para el paciente e incrementar su calidad de vida. Esto ocurre en cooperación con el paciente y la coordinación con otros profesionales de la salud” (Consenso de Granada del 2001).

Seguridad del paciente: Reducción del riesgo de daño innecesario asociado a la atención sanitaria hasta un mínimo aceptable.

Uso Racional de Medicamentos: “Aquella situación en la que los pacientes reciben los medicamentos adecuados a sus necesidades clínicas, en la dosis correspondiente a sus requisitos individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”.

DEFINICIÓN DE ABREVIATURAS

AB: Antibiótico

CDC: Por sus siglas en inglés “Center for Disease Control and Preventions” (Centro para el control y prevención de enfermedades).

CICr: Aclaramiento de creatinina

DDD: Dosis Diaria Definida

EARSS: Por sus siglas en inglés “European Antimicrobial Resistance Surveillance System (Red Europea de Vigilancia de las Resistencia Bacterianas).

ECRC3G: Escherichia coli resistente a cefalosporinas de tercera generación

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ERV: *Enterococco* resistente a vancomicina

EUM: Estudio de utilización de medicamentos

FV: Farmacovigilancia

IC: Intervalo de confianza

LRA: Lesión Renal Aguda

LRC: Lesión Renal Crónica

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: *Pseudomonas aeruginosa*

PCP: *Pneumocystis jirovecii*

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos

S: *Staphylococcus*

SA: *Staphylococcus aureus*

SCN: *Staphylococcus coagulasa negativa*

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible

SNC: Sistema Nervioso Central

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VMI: Ventilación Mecánica Invasiva

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Pág.
Figura 1. Estructura de vancomicina.....	9
Figura 2. Mecanismo de acción de la vancomicina.....	10
Figura 3. Clasificación de los pacientes de acuerdo con el alta.....	26
Figura 4. Clasificación de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico.....	27
Figura 5. Relación de niveles de creatinina sérica vs días transcurridos con tratamiento de vancomicina.....	37

ÍNDICE DE TABLAS

Figura	Pág.
Tabla 1. Actividad antibacteriana de la vancomicina	14
Tabla 2. Datos demográficos de la muestra estudiada (n=186).....	10
Tabla 3. Índice de masa corporal de los pacientes de UCI.....	26
Tabla 4. Clasificación de acuerdo con el diagnóstico de cada paciente....	26
Tabla 5. Relación de los diagnósticos de ingreso y egreso de los pacientes de UCI.....	28
Tabla 6. Clasificación de la razón de prescripción de vancomicina.....	29
Tabla 7. Clasificación de acuerdo con el tipo de alta de los pacientes de UCI.....	30
Tabla 8. Clasificación de los pacientes de UCI de acuerdo con agente causal.....	31
Tabla 9. Clasificación de los PRM encontrados.....	31
Tabla 10. Clasificación de los RNM encontrados.....	32
Tabla 11. Análisis de las vancocinemas de los pacientes de UCI.....	33

RESUMEN

En los últimos años, los antibióticos han tenido gran auge debido a las diferentes infecciones que se pueden erradicar o tratar con ellos, sin embargo, en las últimas décadas el uso indiscriminado e incorrecto de los mismos ha generado que diversas cepas bacterianas, generen mecanismo de resistencia que reduce la efectividad de estos. Ante esto surge la necesidad de utilizar de manera correcta los diferentes antibióticos con los que se cuenta, tal es el caso de la vancomicina, cuyo fármaco pertenece a los glucopéptidos, caracterizados por tener una estructura compleja que actúan sobre la pared bacteriana principalmente inhibiendo la síntesis del peptidoglicano, útil en infecciones causadas por *Clostridium difficile* y *Staphylococcus aureus*. La vancomicina se ha utilizado de manera indiscriminada, sin tomar en cuenta aspectos que pueden modificar su eficacia y seguridad. Tampoco se consideran sus problemas relacionados con los medicamentos (PRM) ni los resultados negativos a la medicación (RNM), por ello es necesario monitorizarla en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Este trabajo tiene como objetivo analizar los factores que impactan en la eficacia terapéutica de la vancomicina, en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER) a través de la revisión de expedientes y parámetros de laboratorio, a fin de proporcionar pautas de seguridad y eficacia al momento de utilizarla. Con base en el estudio podemos observar que existen algunas situaciones que condicionan la eficacia terapéutica de la vancomicina, tales como: una prescripción empírica de la vancomicina, además de poco sustentada. Fallas en la monitorización constante de la vancomicina durante el periodo de administración y prescripción. Falta de administración de una dosis y falta de cuantificación de creatinina sérica; la cual nos da una idea del comportamiento de la vancomicina in vivo.

ABSTRACT

In recent years, antibiotics have had a great boom due to the different infections that can be eradicated or treated with them, however, in recent decades the indiscriminate and incorrect use of them has caused various bacterial strains to generate a mechanism of infection. Resistance that reduces their effectiveness. Given this, the need arises to correctly use the different antibiotics that we have, such is the case of vancomycin, whose drug belongs to glycopeptides, characterized by having a complex structure that acts on the bacterial wall mainly by inhibiting the synthesis of the peptidoglycan, useful in infections caused by *Clostridium difficile* and *Staphylococcus aureus*. Vancomycin has been used indiscriminately, without taking into account aspects that can modify its efficacy and safety. Neither her drug-related problems (PRM) nor negative results to medication (NMR) are considered, so it is necessary to monitor her in the intensive care unit (ICU). The objective of this work is to analyze the factors that impact the therapeutic efficacy of vancomycin in patients in the Intensive Care Unit (ICU) of the National Institute of Respiratory Diseases "Ismael Cosío Villegas" (INER) through the review of records and laboratory parameters, in order to provide safety and efficacy guidelines at the time of use. Based on the study, we can observe that there are some situations that condition the therapeutic efficacy of vancomycin, such as: An empirical prescription of vancomycin, in addition to little support. Failures in the constant monitoring of vancomycin during the period of administration and prescription. Failure to administer a dose. And lack of quantification of serum creatinine; which would give us an idea of the behavior of vancomycin in vivo.

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha detectado que la seguridad del paciente juega un papel muy importante en la práctica clínica; sin embargo, en muchos países aún no existe una figura incluida en el equipo de salud que vele por esta seguridad. En este tenor México no es la excepción pues se sabe que menos del 10% de las clínicas y hospitales que existen en el país, no cuentan con la figura de un farmacéutico clínico incorporado al equipo de salud. (Martín, 2002) (Asociación Médica Mundial, 2008)

Se sabe que la labor del farmacéutico clínico es salvaguardar el bienestar del paciente desde el punto de vista farmacológico, sin embargo, sabemos que esto no siempre es posible ya que como toda sustancia extraña en nuestro organismo los fármacos pueden ocasionar reacciones adversas o eventos no deseados. A pesar de la gran labor que el farmacéutico clínico desempeña en el ámbito intrahospitalario, la existencia de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y los resultados negativos asociados a la medicación (RNM), conlleva a una vigilancia estrecha de la farmacoterapia de cada paciente. (Centro de Atención Farmacéutica) (Caballero, Urbietta, & Iniesta, 2013)

En los últimos años, se han puesto en marcha diversas estrategias que permitan llevar a cabo la clasificación de los problemas relacionados con los medicamentos, así como el identificar de manera sencilla y clara, los resultados negativos asociados a la medicación. Todo lo anterior, con la finalidad de uniformizar de manera internacional estos dos conceptos, que permitan consolidar una sola directriz en cuanto a la salvaguarda del uso correcto y racional de los medicamentos. (Arnau & Vallano, 2000) (Cerezo Mansilla, 2005)

Para fines prácticos podemos definir un PRM, como aquella situación en la que el proceso del uso de los medicamentos, causa o puede causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación, teniendo como base que todo RNM, propicia resultados no adecuados para la salud del paciente, alterando el objetivo

de la terapia o falla en la misma. (Ministerio de Salud Perú, 2020) (Centro de Atención Farmacéutica)

Ante esto podemos clasificar los problemas relacionados con los medicamentos en 3 categorías: (Martín, 2002)

1) PRM de necesidad

a. Medicamento necesario (problemas donde el paciente necesita un medicamento para una patología específica y no se le ha prescrito).

b. Medicamento innecesario (problemas en donde el paciente tiene prescrito un medicamento y no corresponde en la resolución de ninguna de sus patologías).

2) PRM de efectividad

a. Inefectividad no cuantitativa (problemas en donde los medicamentos están ocasionando una ineffectividad y que esta no puede cuantificarse de manera objetiva, si no de forma subjetiva).

b. Inefectividad cuantitativa (problemas en donde los medicamentos están ocasionando una ineffectividad y que puede cuantificarse de manera objetiva).

3) PRM de seguridad

a. Inseguridad cuantitativa (problemas en los que los medicamentos estén ocasionando inseguridad o riesgos a la salud y que puede ser medido objetivamente).

b. Inseguridad no cuantitativa (problemas en los que los medicamentos estén ocasionado inseguridad o riesgos en la salud y que no puede ser medido objetivamente).

1.1 Resistencia bacteriana: una problemática actual

Con la aparición de los antibióticos en la terapéutica médica se hizo patente el problema de resistencia bacteriana, un hecho oculto hasta ese momento a los seres humanos, pero existente en el mundo microbiológico. Los antibióticos que utilizamos para el tratamiento de pacientes afectados de infecciones usualmente son copia o modificación de sustancias elaboradas por microorganismos.

El hecho de que los microorganismos lograran sobrevivir durante millones de años, implicó que, de manera simultánea, éstos desarrollaran mecanismos de protección en contra de otras especies de microorganismos (antibióticos), así como antídotos en contra de los mecanismos de protección, es decir, la resistencia (resistencia a los antibióticos). Un antibiótico requiere ingresar a la bacteria, mantenerse intacto hasta llegar a su lugar de acción y luego unirse al punto donde va a ejercer su función en la bacteria. (Cerezo Mansilla, 2005) (Instituto Nacional de Salud Pública, 2013)

Uno de los mecanismos que más usan las bacterias, es el de disminuir o evitar la presencia del antibiótico en su interior, y lo puede hacer modificando su permeabilidad, alterando su mecanismo de transporte activo en la membrana celular o incluso generando mecanismos de eliminación activa del antibiótico. Si un antibiótico supera este paso, entonces se puede enfrentar a sustancias (generalmente enzimas producidas por bacterias), que modifican su estructura y lo inactivan. Ejemplo de esto son las betalactamasas que destruyen el anillo betalactámico de grupos de antibióticos como penicilinas y cefalosporinas, o las fosforilasas y acetilasas que inactivan a los aminoglucósidos. (Fernández, Serrano, & Corral, 2012)

Por último, las bacterias pueden modificar o cambiar sus puntos de unión para los antibióticos, evitando así que el antibiótico pueda ejercer su acción. Se puede mencionar, por ejemplo, el estafilococo meticilino resistente, el pneumococo penicilino resistente y el enterococo multirresistente, todos estos mecanismos de protección los han desarrollado las bacterias, a través de la modificación de su información genética, a veces esto lo han logrado con variaciones simples, e incluso variando grandes segmentos de su código genético (transposomas). La información puede archivarla para usarla cuando la necesite y además transmitirla dentro de su misma especie o a otras especies mediante plásmidos o bacteriófagos. (Cervera, Castañeda, & García, 2014) (González, Barreto, & Rodríguez, 1998)

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Resistencia antimicrobiana

Desde la década de los años 20's, cuando Alexander Fleming descubrió la penicilina, comenzó un auge de la llamada era de los antibióticos, y desde esa fecha se han producido de manera exponencial, la creación de nuevas clases de estos agentes antibióticos, especialmente en los países desarrollados. Con el paso del tiempo, la introducción de estos medicamentos generó una reducción significativa de la morbimortalidad debida a enfermedades infecciosas, y prolongó la esperanza de vida de la población. En la práctica clínica, este descubrimiento significó uno de los mayores avances de la medicina, tanto por sus efectos directos (curación de infecciones), como indirectos, permitiendo el desarrollo de procedimientos terapéuticos que estaban asociados a una alta probabilidad de aparición de infecciones graves, tal como los trasplantes, la ventilación mecánica, etc. De hecho, este periodo de la medicina ha sido denominado por algunos, como la «*Era antibiótica*» (Arnau & Vallano, 2000)

Se considera que el efecto más importante o el efecto más positivo del descubrimiento y el uso de los antibióticos, lo constituye el tratamiento de las infecciones graves (sepsis grave y shock séptico), en los que la utilización temprana de antibióticos adecuados, se asocia a un beneficio muy marcado en términos de reducción de la mortalidad. Ninguna otra intervención terapéutica en el campo de la terapéutica, tiene un impacto semejante (Asociación Médica Mundial, 2008) (Cerezo Mansilla, 2005).

Desde la década de los ochenta, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido el uso racional de los medicamentos. En 1998, la Asamblea Mundial de la Salud (ASM), instó a los países miembros, a que se desarrollaran acciones dirigidas a mejorar el uso de los antibióticos. En el año 2001, la OMS dio a conocer la Estrategia Global para Contener la Resistencia Antimicrobiana (Caballero, Urbieta, & Iniesta, 2013) (Gendeh, Gibb, & Aziz, 1998)

En México existen pocos estudios que aseguren el uso correcto de los antibióticos, de acuerdo con Fernández en su publicación de 2012, se encontró que el 90% de los medicamentos que se prescriben en las instituciones de salud de primer nivel, son antimicrobianos; esto, debido a que las enfermedades infecciosas constituyen el motivo de consulta más frecuente. Adicionalmente estimó que más del 30% de los tratamientos prescritos con antibióticos son inadecuados (Fernández, Serrano, & Corral, 2012) (Cohen, Dadashev, & Drucker, 2002).

El mal uso de los antimicrobianos se ha relacionado con el creciente desarrollo de la resistencia bacteriana a los antibióticos; ya que la elección inapropiada de éstos aumenta el riesgo de fracaso terapéutico, lo que incrementa los costos de hospitalización y de la atención médica en general. Por esto, la Estrategia Global de Contención de la Resistencia a los antibióticos de la Organización Mundial de la Salud del 2001, entre otras orientaciones, incluye que la educación y la capacitación, deben dar soporte a las decisiones terapéuticas, todos esto a través del mejoramiento de los servicios de diagnóstico, y la implementación de guías de tratamiento; además aconseja restringir y auditar la prescripción, ya que pone de manifiesto la importancia de regular la calidad, dispensación y promoción de antibióticos (Chow & Azar, 1994) (Craycraft, Arunakul, & Humeniuk, 2005).

Sabemos que el uso adecuado de los antibióticos no hará desaparecer el problema de las resistencias bacterianas, pero sí puede disminuir la incidencia de microorganismos resistentes, esto sería posible si se disminuyen las resistencias a los antibióticos de segunda elección, pudiendo reservarse éstos para situaciones de mayor gravedad. En el ámbito hospitalario actualmente existen problemas relacionados con una serie de bacterias, entre ellas las más importantes son las bacterias Gram (-), se ha encontrado que cepas de *Klebsiella*, que han desarrollado betalactamasas de espectro ampliado, tienen la capacidad de desactivar a los antibióticos betalactámicos de estructura compleja, tales como las cefalosporinas de tercera generación, así como el monobactam y los carbapenémicos, conocidos por ser altamente estables a estas enzimas. Otro

problema importante a nivel hospitalario, lo constituye la aparición de estafilococos meticilino resistentes, ya que éstos tienen la habilidad de adherirse a materiales plásticos y originar infecciones graves en pacientes en los que se colocan catéteres, prótesis, injertos vasculares, etc., estos estafilococos no responden a los antibióticos betalactámicos, de modo que se requiere de antibióticos altamente complejos como los glucopéptidos, es decir, la vancomicina (Cerezo Mansilla, 2005) (Johnson, Louie, & Gerding, 2014) (Gendeh, Gibb, & Aziz, 1998).

2.2 Vancomicina

2.2.1 Clasificación

La vancomicina es un antibiótico natural que se aisló por primera vez en 1956, en una muestra de suelo procedente de Borneo a partir de cepas del hongo *Streptomyces orientalis*. Se ha establecido que los antibióticos glucopéptidos, son moléculas de estructura compleja que actúan sobre la pared de las bacterias principalmente inhibiendo la síntesis del peptidoglicano. Los cultivos de fermentación de este microorganismo son bactericidas frente a cepas de estafilococos y otras bacterias Gram (+). En su momento, se le etiquetó como Compuesto 05865, y posteriormente se le dio el nombre genérico de la vancomicina, derivado de la palabra inglesa “vanquish” (vencer) (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010). Los fármacos glucopéptidos como la vancomicina y la teicoplanina, han sido utilizado desde hace casi 50 años, fundamentalmente para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes Gram (+), y especialmente en el entorno hospitalario.

A partir de los años 80's, hubo dos acontecimientos que hicieron se revalorizara el uso de vancomicina:

- Su introducción para el tratamiento de la enterocolitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile* y *Staphylococcus aureus*, aunque esto ha sido en parte responsable de la aparición de enterococos resistentes a vancomicina, y

- La aparición de cepas de patógenos resistentes a otros antimicrobianos (*Staphylococcus* resistentes a metilicina), de hecho, durante más de 4 décadas vancomicina ha mantenido un lugar indiscutible en la antibioterapia intrahospitalaria por su actividad consistente frente a la mayoría de gérmenes Gram (+) y porque la aparición de resistencias entre los mismos era, hasta hace poco tiempo, un hecho esporádico (Cervera, Castañeda, & García de la María, 2014) (Cervera, Castañeda, & García, 2014).

2.2.2 Estructura Química de la vancomicina

La estructura química completa de la vancomicina fue identificada con estudios de difracción de rayos X en 1978 tras varios años de investigación. Se trata de un compuesto polipeptídico (Figura 1) de peso molecular de 1448 Da, muy superior al de otros antibióticos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010).

La vancomicina es un glicopéptido tricíclico con dos unidades de β -hidroxyclorotirosina, tres anillos de fenilglicina sustituidos y la amida en la posición 21 del ácido aspártico (N-metil-leucina); tres anillos aromáticos y un disacárido formado por una molécula de glucosa y una aminoazúcar, debido a que contiene grupos funcionales ionizables se relaciona con dos características químicas del antibiótico: la cualidad de poder unirse a iones metálicos y la capacidad de formar complejos con ciertas secuencias de aminoácidos terminales de péptidos bacterianos presentes en la pared celular (Chow & Azar, 1994) (Cervera, Castañeda, & García, 2014).

2.2.3 Presentación de la vancomicina

La vancomicina es relativamente insoluble en disolventes orgánicos, y moderadamente soluble en metanol. El polvo seco se presenta comercialmente en forma de sal clorhidrato, que se reconstituye generalmente con agua estéril y se diluye con glucosa al 5% o cloruro sódico 0.9%. Las soluciones de la

vancomicina clorhidrato al 5% en agua tienen un pH ácido. La solubilidad acuosa depende del pH, es muy soluble a pH 4 (Figura 1) (Craycraft, Arunakul, & Humeniuk, 2005).

2.2.4 Mecanismo de acción

Se ha establecido que la vancomicina, es una molécula que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana; este bloqueo se debe a la capacidad que tiene de unirse a las terminaciones peptídicas del mucopéptido de la pared celular, impidiendo a nivel extracelular el proceso de polimerización final del peptidoglicano.

La pared celular bacteriana está compuesta principalmente por peptidoglicano (también denominado mureína o mucopéptido). Es una cubierta rígida exclusiva del mundo bacteriano que da forma, protección y consistencia a la célula. El peptidoglicano es un biopolímero compuesto por unidades alternativas de los monosacáridos ácido N-acetil murámico (M) y N-acetil glucosamina (G). A cada residuo de M va unido un pentapéptido (Costelloe, Metcalfe, & Lovering, 2010).

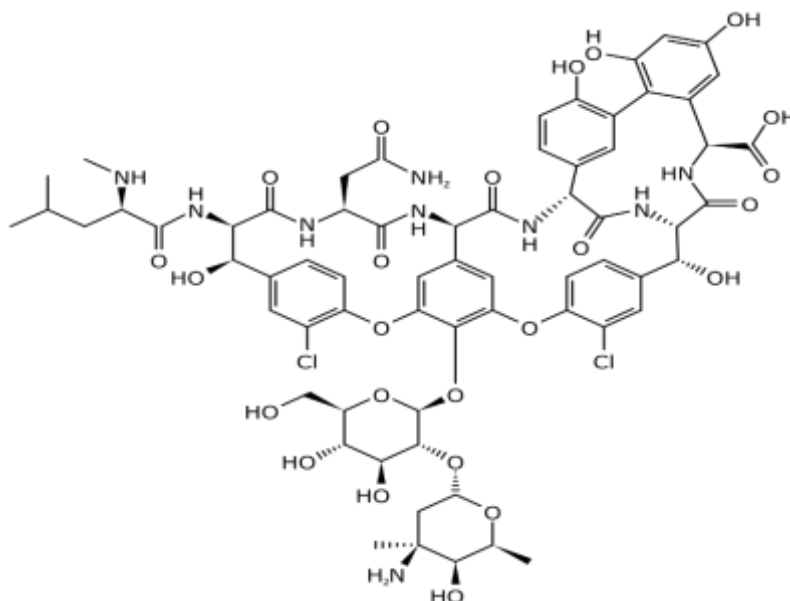


Figura 1. Estructura de la vancomicina

El proceso de síntesis transcurre básicamente en tres pasos:

1. Síntesis de precursores citosólicos, formados por pentapéptidos unidos a un disacárido (G-M).
2. Acoplamiento de estos precursores a un transportador lipídico, y transferencia de la molécula anfifílica resultante a la superficie de la membrana.
3. Reticulación entre precursores individuales por reacciones de transpeptidación y transglicosilación, acompañadas por la liberación del transportador lipídico.

Es importante mencionar que debido a que la vancomicina un glucopéptido, actúa como un análogo estructural para la glucopéptido-sintetasa. Se une fuertemente (a través de puentes de H) a los dos residuos terminales D-alanina del pentapéptido, interfiriendo en las reacciones de transglicosilación y transpeptidación, y por tanto en el ensamblaje del peptidoglicano (Figura 2).

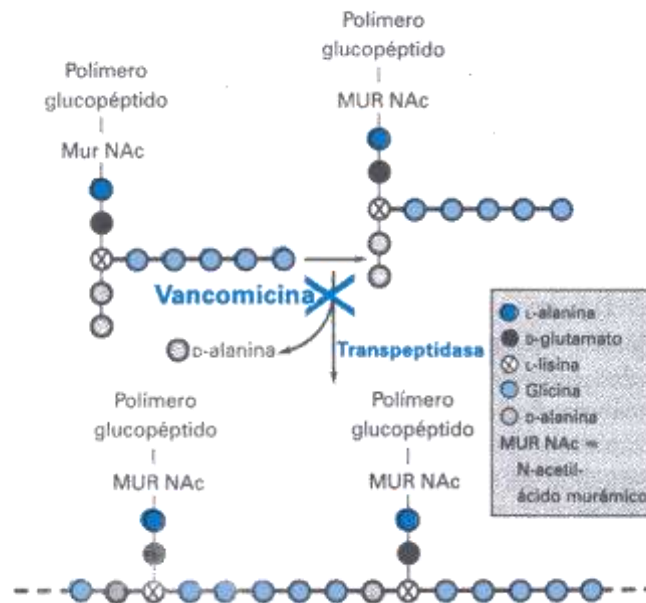


Figura 2. Mecanismo de acción de la vancomicina; adaptado de departamento de farmacia y tecnología, disponible en:

https://www.google.com/search?q=mecanismo+de+accion+de+la+vancomicina&xsrf=ALICzsZc5EJVdW-pl-2cQaLHbs667sNYsg:1653941982845&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=ZahUKEwiqgveChoj4AhVFAzQIHbZqBhIQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1164&bih=830&dpr=1.1#imgrc=PyoVel6Mb7TKaM

Este mecanismo de acción de la vancomicina requiere el acceso de la molécula completa, de elevado peso molecular, a la superficie del peptidoglicano en formación, lo cual explica su especificidad sobre bacterias Gram (+). El peptidoglicano de las bacterias Gram (-) está protegido por una membrana externa de lipopolisacárido impermeable a moléculas complejas como los glucopéptidos (Elyasi, Khalili, & Dashti-Khavidaki, 2012).

El antibiótico también altera la permeabilidad de la membrana celular e impide la correcta síntesis del RNA (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010) (Elyasi, Khalili, & Dashti-Khavidaki, 2012).

2.2.5 Farmacocinética

2.2.5.1 Absorción

La vancomicina no se absorbe por vía oral. Es utilizada mayormente por vía intravenosa. En la práctica clínica se utiliza de tal manera que tenga un efecto local, principalmente en colitis pseudomembranosa, y en pacientes con función renal normal, la administración de dosis múltiples de 1 g de vancomicina (15 mg/Kg) durante 60 minutos, arroja concentraciones plasmáticas aproximadas de 63, 23 y 8 mg/L, inmediatamente, a las 2 horas y a las 11 horas de completar la infusión, respectivamente (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010) (Asociación Médica Mundial, 2008) (Chow & Azar, 1994).

Cuando se administra la vancomicina por vía parenteral, a dosis múltiples de 500 mg durante 30 minutos, se pueden alcanzar concentraciones plasmáticas promedio, de alrededor de 49, 19 y 10 mg/L de manera inmediata, a las 2 y a las 6 horas de haberse completado la infusión, respectivamente. Cabe señalar que tras dosis múltiples los niveles séricos son similares a los logrados después de una dosis única. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010).

2.2.5.2 Distribución

A concentraciones séricas de vancomicina de 10 a 100 mg/L, la unión del fármaco a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 55%, siendo poco significativo desde el punto de vista clínico. Se ha reportado que, después de la administración intravenosa de la vancomicina, se pueden alcanzar concentraciones inhibitorias en los líquidos pleural, pericardíaco, ascítico y sinovial, en la orina, en el líquido de diálisis peritoneal y en el tejido de la orejuela atrial. La vancomicina no pasa con facilidad al líquido cefalorraquídeo a través de las meninges normales, pero sí cuando existe inflamación meníngea (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010) (Asociación Médica Mundial, 2008) (Cervecera , Castañeda, & Garcia de la Maria, 2014).

2.2.5.3 Metabolismo

La vancomicina no se metaboliza, se excreta por filtración glomerular, recuperándose en la orina de 24 horas el 80% de la dosis administrada y una pequeña cantidad en las heces (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010) (Asociación Médica Mundial, 2008) (De Kraker, Davey, & Grundamann, 2011).

2.2.5.4 Eliminación

La vida media de eliminación de la vancomicina es de 4 a 6 horas en pacientes con función renal normal. En las primeras 24 horas después de haberse administrado una primera dosis, aproximadamente el 75% de la dosis, se excreta en la orina mediante filtración glomerular. La disfunción renal demora la excreción de la vancomicina. En pacientes anéfricos, el promedio de vida media es de aproximadamente 7.5 días. El volumen de distribución (Vd) oscila entre 0.3 y 0.43 L/Kg. Aproximadamente el 60% de una dosis intraperitoneal de vancomicina administrada durante la diálisis peritoneal se absorbe sistémicamente en seis horas (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010) (Asociación Médica Mundial, 2008) (Cervecera , Castañeda, & Garcia de la Maria, 2014).

Cuando se administra por vía intraperitoneal, se pueden alcanzar concentraciones séricas de alrededor de 10 mg/L a una dosis de vancomicina de 30 mg/Kg de peso corporal. Aunque este fármaco no se elimina eficazmente mediante el proceso extracorpóreo de hemodiálisis o diálisis peritoneal (como terapia de sustitución renal), han habido reportes que refieren un aumento del aclaramiento de la vancomicina con hemoperfusión y hemofiltración (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010).

2.2.5.5 Modelo compartimental

Un modelo farmacocinético es un conjunto de ecuaciones matemáticas en la que intervienen las constantes de absorción, distribución y eliminación, se usan para explicar y predecir el comportamiento de un fármaco en el organismo, conocer cuánto dura la acción de un fármaco y cuál sería el riesgo de que se produzcan efectos tóxicos con la utilización de un fármaco específicamente. También son conocidos como modelos compartimentales clasificados en dos grupos principales (Asociación Médica Mundial, 2008) (Johnson, Louie, & Gerding, 2014).

1) Modelo monocompartimental: supone que el organismo es un compartimento único en el que el fármaco se distribuye de forma homogénea y de forma instantánea, así como la liberación y la absorción están englobadas en un solo proceso de entrada y el metabolismo y la excreción en un solo proceso de eliminación.

2) Modelo bicompartimental: Supone que el organismo constituye un compartimento constituido por órganos muy irrigados (central) y otro compuesto por órganos menos irrigados (periférico), en los que el fármaco se distribuye inicialmente de forma rápida y homogénea en un compartimento central y en una segunda fase de manera más lenta en un compartimento periférico.

En la práctica clínica es más conveniente utilizar un modelo monocompartimental para el caso de la vancomicina, debido a que es más práctico suponer la

distribución de la vancomicina de forma homogénea e instantánea y tomar en cuenta la excreción renal como un solo proceso de eliminación ya que no se metaboliza.

2.2.6 Actividad antibacteriana

Aunque prácticamente todos los microorganismos Gram (+), aerobios y anaerobios, son sensibles a vancomicina (Tabla 1), el antibiótico no posee actividad significativa frente a Gram (-), a excepción de algunas cepas de *Neisseria Gonorrhoeae* (Asociación Médica Mundial, 2008) (Johnson, Louie, & Gerding, 2014).

Tabla 1. Actividad antibacteriana de la vancomicina.	
Gram (+)	<i>Streptococcus pneumoniae,</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Streptococcus epidermidis</i> y
	<i>Streptococcus pyogenes,</i>
	<i>Streptococcus agalactiae,</i>
	<i>Streptococcus bovis.</i>
	<i>Listeria monocytogenes,</i>
	<i>Lactobacillus sp,</i>
	<i>Actinomyces sp,</i>
	<i>Clostridium sp,</i>

2.2.7 Reacciones adversas.

Dentro de las principales reacciones adversas con el uso de vancomicina se encuentra el síndrome de cuello rojo, que está relacionado con la velocidad de infusión de la misma, sin embargo el uso prolongado de vancomicina puede

ocasionar nefrotoxicidad y ototoxicidad (Asociación Médica Mundial, 2008) (Caballero, Urbieto, & Iniesta, 2013).

2.2.8 Posología y pautas de administración

La presentación de vancomicina es, polvo liofilizado para administración por vía intravenosa. La dosis se establece según el tipo de infección, la gravedad de la misma, la susceptibilidad del microorganismo, edad, peso y estado general del paciente (González, Barreto, & Rodríguez, 1998).

La dosis diaria recomendada para adultos con función renal normal es 15-20 mg/Kg peso corporal, cada 12 horas, o bien, 2 gramos divididos en 500 mg cada 6 horas o 1 gramo cada 12 horas; evitando que el medicamento pase en menos de 60 minutos debido al riesgo de presentar eventos adversos por infusión rápida (Johnson, Louie, & Gerding, 2014).

En el paciente crítico, especialmente con choque séptico, se debe administrar una dosis de carga de 25-30 mg/Kg y continuar con 15-20 mg/Kg cada 8-12 h (Golper, Noonan, & Elzinga, 1998).

III. JUSTIFICACIÓN

El uso de vancomicina frecuentemente se lleva a cabo sin tomar en cuenta los aspectos que pueden modificar su respuesta, tanto en eficacia como en seguridad. Durante años ha sido utilizada de manera indiscriminada y profiláctica, sin tomar en cuenta la duración correcta del tratamiento, la dosis y el ajuste individualizado que ella requiere, al realizar el análisis de los factores que impactan la eficacia terapéutica de la vancomicina, de tal forma que se puedan identificar los PRM y prevenir los RNM de los pacientes, para poder brindar una mayor seguridad en su uso.

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Analizar los factores que impactan en la eficacia terapéutica de la vancomicina, en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER) a través de la revisión de expedientes y parámetros de laboratorio, a fin de proporcionar pautas de seguridad y eficacia al momento de utilizarla.

4.2 Objetivos específicos

- Identificar el número y tipo de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos a la medicación (RNM).

V. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La vancomicina es un medicamento ampliamente usado en el ámbito hospitalario, sin embargo, se ha utilizado a través de este tiempo de manera indiscriminada, sin considerar algunos aspectos como: la dosis a administrar, las interacciones farmacológicas, los niveles alcanzados y la condición clínica del paciente, mismos que pueden modificar su respuesta farmacológica tanto en eficacia como en seguridad.

Otros aspectos a considerar son la presencia de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y las reacciones adversas; por lo cual es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas con el fin de proporcionar pautas de seguridad en su uso, cuando es la vancomicina el medicamento de elección en el tratamiento profiláctico para prevenir o tratar infecciones intrahospitalarias.

VI. HIPÓTESIS

Si se identifican los diferentes problemas asociados al uso de vancomicina, en los pacientes de la UCI del INER, dará pauta para establecer estrategias que ayuden a mejorar la seguridad de los tratamientos.

VII. MÉTODO

6.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, con un universo de pacientes de la UCI del INER que recibieron vancomicina como parte de su tratamiento, periodo de estudio 2018-2019, discriminando todos aquellos pacientes a los que no se les midieron niveles séricos de vancomicina

6.2 Ubicación temporal y espacial

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos, con la revisión de la información que se tiene en los servicios farmacéuticos de los años 2018-2019.

6.3 Criterios de inclusión:

- Pacientes que ingresaron a la UCI del INER y que fueron tratados con vancomicina (en el periodo 2018 y 2019).
- Hombres y mujeres de 18 a 60 años.

6.4 Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas
- Traslado del paciente a otra unidad médica.
- Falta de información necesaria para el análisis de los resultados en el estudio.

6.5 Variables

Para determinar las variables se considerarán los siguientes aspectos:

Dicotómicas:

- Hombre o mujer
- Presencia o no de PRM
- Presencia o no de RNM

Continuas:

- Vancocinemia
- Concentración sérica de creatinina

6.7 Descripción operativa del estudio

- Se identificó a los pacientes con prescripción de vancomicina, a través del sistema de registro de seguimiento farmacoterapéutico de la Farmacia Hospitalaria del Instituto.
- Se corroboró que cumplieran con los criterios de inclusión.
- Se inició el seguimiento a través del formato, previamente validado, exclusivo para pacientes con vancomicina.
- Para pacientes tratados en 2018 y 2019, se solicitó su expediente en el archivo médico, para realizar la revisión retrospectiva.
- Se buscaron PRM durante el tiempo de uso del medicamento por cada paciente; esto a través de diagramas de flujo y organigramas de decisión; usando preguntas como las siguientes:
 - i. ¿El estado clínico ameritó el uso de vancomicina?
 - ii. ¿Se realizó antibiograma?
 - iii. ¿La prescripción empírica fue correcta? ¿Se corrigió?
 - iv. ¿El paciente tenía historia previa de alergia a vancomicina?
 - v. ¿Existían alternativas más eficaces?
 - vi. ¿El paciente recibió la dosis adecuada para su peso, edad y enfermedad?
 - vii. ¿El paciente recibió el número de dosis que necesitaba?
 - viii. ¿El paciente recibió vancomicina con la frecuencia correcta?
 - ix. ¿La vía de administración fue correcta?

- x. ¿La velocidad de administración fue correcta?
 - xi. ¿La duración del tratamiento fue adecuada?
 - xii. ¿El paciente tuvo monitorización clínica durante el tratamiento?
 - xiii. ¿Existió alguna interacción entre medicamentos?
-
- Se vació la información de cada perfil a una base de datos de Microsoft Excel para después ser analizada

VIII. CRITERIOS BIOÉTICOS

La presente investigación se ajusta a la NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico; donde indica que la información contenida en todo expediente será manejada con discreción y confidencialidad, por todo el personal, atendiendo a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, así como, las disposiciones establecidas en la Norma y a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, Capítulo I Artículo 17; el riesgo para el sujeto de estudio es nulo porque el estudio es solo observacional y no se realizará ninguna intervención, de igual manera se cuenta con la aprobación del comité de ética de instituto para poder realizar dicha investigación (Ver anexo 1).

IX. RESULTADOS

Se revisaron un total de 186 expedientes con prescripción de vancomicina. Se discriminó un número de 18 expedientes, que representó un 7.5% de pérdidas por la falta de datos en el expediente clínico o bien la falta de préstamo de este.

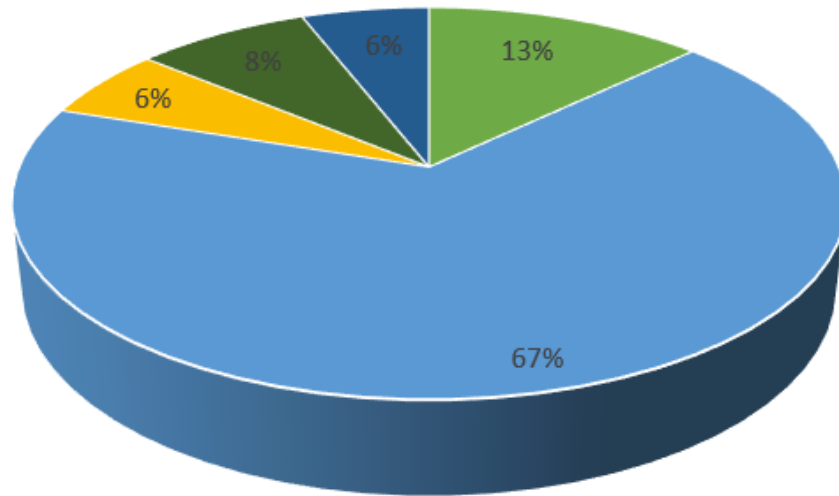
En este estudio las mujeres (66.1%) presentaron el mayor número de prescripción de vancomicina, así como los pacientes con IMC entre 30-34.9 Kg/m² (31.1%) (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Datos demográficos de la muestra estudiada (n=186).		
Género	Frecuencia	Porcentaje (%)
Mujer	123	66.1
Hombre	63	33.9

Se clasificó el diagnóstico de ingreso de cada paciente y el alta de los mismos, teniendo como resultado que 75 pacientes (40.3%) corresponde a un ingreso por choque séptico (Tabla 4), con relación al egreso de los pacientes, 125 pacientes (67.2%) correspondieron a un alta por mejoría con el uso de vancomicina (Figura 5).

Tabla 3. Índice de masa corporal de los pacientes de UCI.			
	Peso bajo	Peso ideal	Sobre peso
IMC (Kg/m ²)	menor a 18.5	15.5-24.9	25-29.9
Número de Pacientes	6	32	42
	Obesidad	Obesidad severa	Obesidad mórbida
IMC (Kg/m ²)	30-34.9	35-39.9	más de 40
Número de Pacientes	58	22	26

Tabla 4. Clasificación de acuerdo con el diagnóstico de cada paciente.	
Diagnóstico	Número de pacientes
sepsis pulmonar	51
falla multiorgánica	4
choque séptico	75
NAC	12
Neumonía multisegmentaria	16
Neumonía PB por PCP	18
adenocarcinoma pulmonar	8
Otro	2



■ Defunción ■ Mejoría ■ Alta voluntaria ■ Traslado ■ Máximo beneficio

Figura 3. Clasificación de los pacientes de acuerdo con el alta.

Se identificó el diagnóstico de ingreso de cada paciente, teniendo así que 83 pacientes ingresaron a la UCI con diagnóstico de choque séptico, 47 pacientes con sepsis pulmonar, 16 pacientes con neumonía multisegmentaria, 15 pacientes con neumonía probable a *Pneumocystis jirovecii* (PCP), 12 pacientes con Neumonía Adquirida en la comunidad, 8 pacientes con adenocarcinoma pulmonar, 3 pacientes con falla multiorgánica y 2 pacientes con diagnósticos no pulmonares.

Dentro de los expedientes revisados de los pacientes con prescripción de vancomicina, se identificaron 20 diagnósticos de ingreso y 16 de egreso diferentes; de los cuales, el principal diagnóstico fue choque séptico con frecuencia de 83 pacientes al ingreso y 70 al egreso.

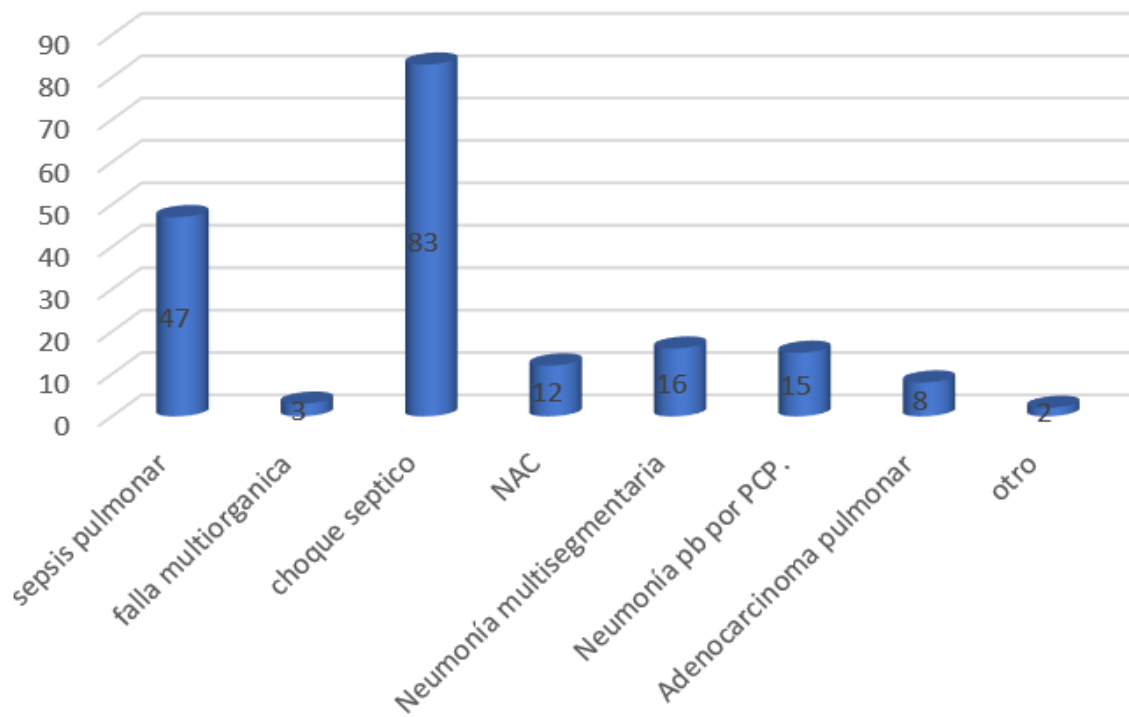


Figura 4. Clasificación de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico.

El segundo diagnóstico con mayor prescripción fue sepsis pulmonar, lo que puede ser un indicador del uso indiscriminado del antimicrobiano en infecciones que podrían resolverse con antibióticos de menor espectro. Además, en los diagnósticos de egreso, sólo 18 de los casos de sepsis fueron resueltos sin complicaciones, lo cual puede indicar que el resto progresaron a choque séptico junto con otros tipos de neumonías. Los diagnósticos con menor porcentaje de prescripción se deben a prescripciones empíricas de corto tiempo (ver Tabla 5).

Tabla 5. Relación de los diagnósticos de ingreso y egreso de los pacientes de UCI.			
Diagnóstico de ingreso	Número de pacientes	Diagnóstico de egreso	Número de pacientes
Choque séptico	83	Choque séptico	70
NAC	12	Choque séptico resuelto	18
Sepsis foco pulmonar	47	Falla multiorgánica	7
Neumonía multisegmentaria	16	Adenocarcinoma pulmonar	18
Neumonía pb por PCP.	15	NAC resuelta	6
Adenocarcinoma pulmonar	6	Neumonía multisegmentaria resuelta	5
Otros	12	Otros	29

Se clasificó la razón de la prescripción de vancomicina en los pacientes de UCI y se encontró con un 33.3% (62 pacientes) indicada por fiebre, seguido del 28.4% (53) a los que se les indicó por un cultivo positivo Gram (+), otro dato importante que se identificó es que a 19.8% de los pacientes (37) se les indicó por una procalcitonina positiva (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación de la razón de prescripción de vancomicina.		
Razón de prescripción	número de pacientes	Porcentaje (%)
Cultivo positivo	53	28.4
Empírico para Gram +	12	6.4
Fiebre	62	33.3
Leucocitosis	6	3.2
Datos de choque	1	0.5
Respuesta inflamatoria sistémica	3	1.6
Fiebre y leucocitosis	4	2.1
Procalcitonina +	37	19.8
Aumento secreciones/ radiopacidades	3	1.6
Paciente multitratado/ hospitalización previa	4	2.1
Paciente de traslado que trae vancomicina	6	3.2
Leucocitosis y VMI	5	2.6
Sin evolución	35	18.8

De acuerdo con el alta de los pacientes 125 de ellos fueron dados de alta con mejoría, 24 de ellos fallecieron dentro de la unidad de cuidados intensivos, 15 de ellos fueron trasladados a otra unidad, 11 de ellos fueron dados de alta voluntaria y 11 de ellos fueron dados de alta por máximo beneficio (Tabla 7).

Tabla 7. Clasificación de acuerdo con el tipo de alta de los pacientes de UCI.	
Razón de alta	Número de pacientes
Defunción	24
Mejoría	125
Alta voluntaria	11
Traslado	15
Máximo beneficio	11

Dentro de los protocolos del Instituto se tiene como rutina realizar un cultivo de secreciones a todos los pacientes que ingresen a la UCI, esto con el fin de determinar el agente causal por el cual ingresan y si el tratamiento es el adecuado para cada paciente, con base en esto se encontró que 84 de los pacientes dieron positivo a la presencia de bacterias Gram (+) seguido de 44 pacientes que tuvieron cultivo positivo tanto a Gram (-) como Gram (+), 40 de los pacientes dieron positivo a un agente micótico, sin embargo se identificó que el uso de vancomicina en estos pacientes fue de manera profiláctica por presentar choque sistémico y antecedente de resistencia a penicilinas (Tabla 8).

Como parte medular del estudio se identificaron los diferentes problemas relacionados a los medicamentos, teniendo como resultado que el PRM de mayor prevalencia fue de tipo inseguridad cuantitativa debido a la dosis que se le administraba a los pacientes, seguido de una ineffectividad cuantitativa puesto que en algunos de los casos las dosis que se administraban eran insuficientes para alcanzar una concentración de vancomicina idónea, asimismo se observó una efectividad no cuantitativa, que no precisamente estaba relacionada con la dosis pero sí con la farmacoterapia concomitante que tenían los pacientes, debido a que varios de ellos dentro de la farmacoterapia tenían indicados amino glucósidos, quinolonas y antivirales (Tabla 9).

Tabla 8. Clasificación de los pacientes de UCI de acuerdo con agente causal.	
Agente causal de su patología	Número de pacientes
Gram (+)	84
Gram (-)	8
Ambos	44
Otros (virus/hongo)	40
Cultivo negativo	10

También se procedió a clasificar los resultados negativos a la medicación agrupándolos en cuatro categorías, que correspondían a la prescripción,

Tabla 9. Clasificación de los PRM encontrados.	
Tipo de problemas relacionado a los medicamentos	Número de problemas
medicamento innecesario	26
inefectividad cuantitativa	53
inefectividad no cuantitativa	49
inseguridad cuantitativa	83
inseguridad no cuantitativa	1

transcripción, administración y monitorización (Tabla 10).

Tabla 10. Clasificación de los RNM encontrados.	
Tipo de resultados negativos a la medicación	Número de problemas
Prescripción	64
Transcripción	14
Administración	43
Monitorización	89

En su mayoría 89 de los RNM correspondieron a resultados relacionados directamente con la monitorización de la vancomicina, debido a 2 factores principales: dosis empírica de vancomicina y ajuste empírico de la misma.

Se analizaron los reportes de laboratorio correspondientes a la concentración sérica de vancomicina en los pacientes encontrando que:

Se registraron 365 tomas de muestra de vancomicina, teniendo que a 106 (29.04%) le tomaron la muestra mientras los niveles séricos del antibiótico se encontraban en C_{min} , es decir previo a la administración de la siguiente dosis y a 98 (26.85%) se les midió la C_{max} (post dosis).

Se observó que 161 (44.11%) de los datos muestran incongruencia al momento de cuantificar la prueba, a 120 (33%) de los pacientes se les pidió cuando ya se había suspendido el antimicrobiano y a 41 (11.11%) de los pacientes se les tomó la muestra cuando no se había administrado la dosis anterior resaltando la importancia de mantener idóneamente la frecuencia de administración.

De los 186 pacientes a quienes se les realizaron niveles de vancomicina, sólo 102 (54.8%) resultaron adecuados, tomando en cuenta el momento de extracción de

la muestra y la administración previa del fármaco; sin embargo, cabe resaltar que 60 (32.2%) presentaron niveles sub-terapéuticos del antibiótico, hecho que llama la atención, porque puede deberse a que el antimicrobiano no se está prescribiendo adecuadamente para el tipo de infecciones que se tratan en el Instituto, o bien, debido a la omisión de la administración y está ocasionando daño al paciente por no recibir la dosis necesaria. En la Tabla 11 se presenta el análisis de la vancocinemia.

Tabla 11. Análisis de las vancocinemias de los pacientes de UCI.		
Momento de toma de la muestra	Frecuencia	Porcentaje
Valle	106	29.04
Pico	98	26.85
12 h después de la administración	12	3.29
Posterior a la primera administración	15	4.11
Sin antibiótico. Última administración 24 h antes de la muestra	10	2.74
Sin antibiótico. Última administración 48 h antes de la muestra	8	2.19
Sin antibiótico. Última administración 96 h antes de la muestra	6	1.64
Sin antibiótico. No se administró la dosis anterior	12	3.29
Sin prescripción de vancomicina	2	0.55

Se realizó el análisis del daño provocado por la vancomicina debido a un uso prolongado, tomando como muestra 60 pacientes, a los cuales se les cuantificó la creatinina sérica, a la par que se les cuantificó la concentración de vancomicina, y se encontró que conforme van transcurriendo los días, se hace presente el daño renal, relacionándolo directamente con el aclaramiento de creatinina sérica, ya que ésta va incrementando conforme pasan los días (Figuras 7 y 8).

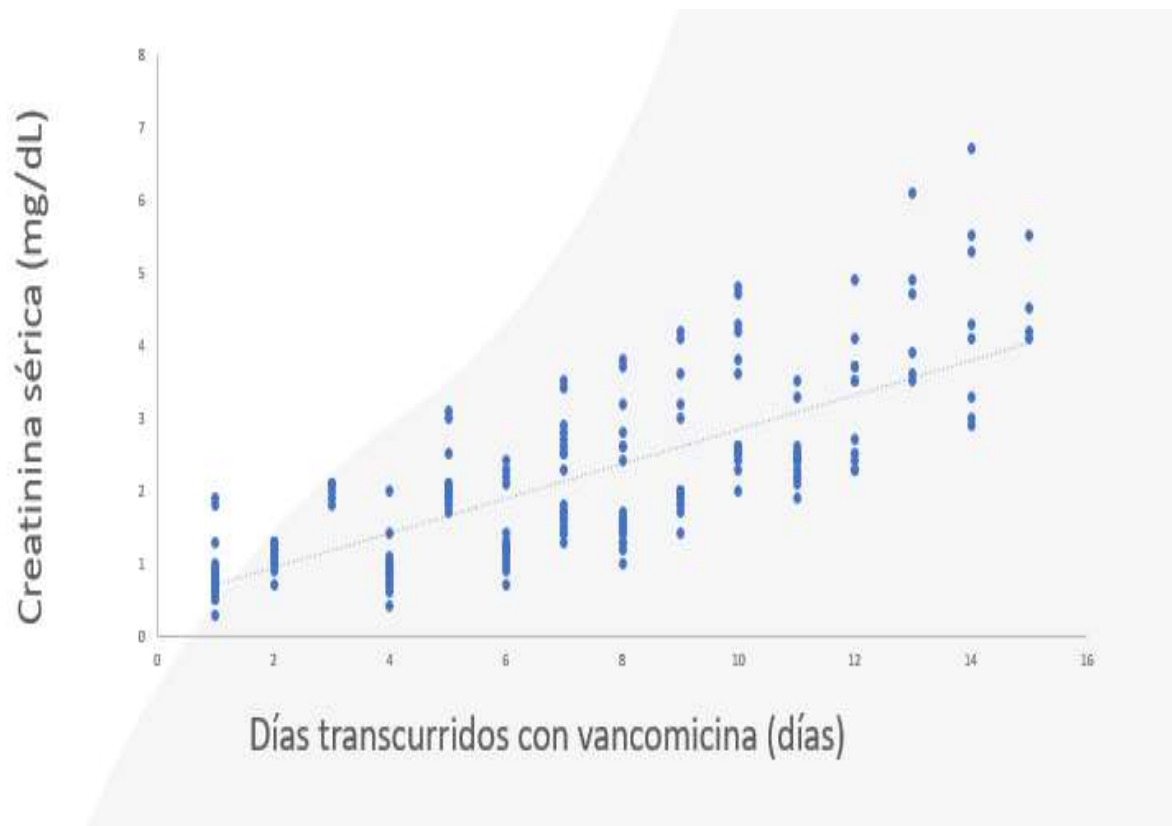


Figura 5. Relación de niveles de creatinina sérica vs días transcurridos con tratamiento de vancomicina.

X. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La vancomicina en la UCI frecuentemente es utilizada de manera profiláctica cuando existe una sospecha de alguna infección por microorganismos Gram (+) asimismo, cuando se conoce la presencia de microorganismos meticilino resistentes y más específicamente en pacientes con alergia conocida a β -lactámicos. Se sugiere que el uso de vancomicina debería estar indicado solo cuando se conoce un antibiograma, en donde la alternativa más eficaz sea la vancomicina o bien en bacteremias meticilino resistentes.

Un estudio retrospectivo de 123 pacientes sometidos a hemodiálisis quienes desarrollaron bacteremias por SAMS, reveló que el tratamiento con vancomicina se asoció a un riesgo significativamente mayor de fracaso terapéutico en comparación con cefazolina (31.2% contra 13%; $p=0.02$). en otro estudio prospectivo, multicéntrico, observacional, la terapia con vancomicina se asoció a un riesgo significativamente mayor de fracaso, con la persistencia de bacteremia mayor a 7 días y/o bacteremia recidivante que ocurrió en 13 días (19%) de 70 de los pacientes que fueron tratados con el microbiano; en comparación con ninguna falla entre las 18 personas tratadas con nafcilina (Caballero, Urbieto, & Iniesta, 2013).

Se sabe que el tratamiento empírico inicial de la vancomicina no se recomienda, puesto que se debe utilizar específicamente cuando existe una resistencia conocida a β -lactámicos, sin embargo, en la práctica clínica ha proporcionado grandes beneficios de manera empírica en infecciones graves por SA. Tomando en cuenta también que se sugiere la combinación de esta junto con algún antibiótico que sea activo a Gram (-); tal es el caso de los aminoglucósidos, sin embargo, se debe vigilar estrechamente la depuración renal, debido a que también son fármacos que genera daño a la nefrona.

En la duración del análisis de este estudio se mostró que la vancomicina se utilizó de manera empírica cuantificando 186 (60%) de los pacientes analizados, con 3

diferentes dosificaciones; 500 mg cada 8 horas, 650 mg cada 8 horas y 1 gramo cada 12 horas, con un promedio de 12 días.

El uso de la vancomicina está justificado en procesos que involucran sepsis o choque pulmonar, sin embargo, también está indicado en infecciones graves como meningitis, endocarditis y neumonías complicadas; para su uso, se recomienda una dosis de impregnación de 20-25 mg/Kg seguida de una dosis de mantenimiento de 15 mg/Kg cada 8 horas o 20 mg/Kg cada 12 horas. Con base en los resultados obtenidos en este estudio, se observó que la recomendación de dichos autores no se toma en cuenta cuando se prescribe, ya que el 39.7% de los expedientes reportaron el administrar una dosis de impregnación. Haciendo una comparación con un estudio anteriormente realizado en el instituto, se puede observar que se sigue con esta mala práctica ya que solo el 14.93% de los pacientes analizados tuvieron una dosis de impregnación, en este estudio. Esto podría explicar una de las razones por las que 115 (61.8%) de los pacientes resultaron con concentraciones inferiores a las recomendadas para la acción antimicrobiana del mismo.

Como se sabe que la eficacia de la vancomicina en infección por *Staphylococcus aureus* es ampliamente cuestionada debido a la poca penetración en tejidos, lo que podría provocar una débil actividad antimicrobiana, ya que, contrario a lo que se pudiera pensarse, el incremento de la dosis con la finalidad de obtener una mayor fijación podría no obtenerse. Con base en lo anterior, no se justifica que 26 (13.9%) de los pacientes tengan niveles superiores del antimicrobiano, razón que puede condicionar un incremento en el daño renal en menor tiempo que en el uso de vancomicina.

Tomando en cuenta que la vancomicina es un fármaco que presenta una marcada variabilidad inter e intra individual es imperativo monitorizar las concentraciones (vancocinemas). En este estudio se observó que el daño renal se hacía presente conforme pasaban los días con el tratamiento de vancomicina. Fernández en su publicación, menciona que la enfermedad renal aumenta con la presencia de

factores como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y sobre todo fármacos nefrotóxicos (Fernández, Serrano, & Corral, 2012).

A pesar de que en este estudio no se pudo corroborar el daño auditivo que la vancomicina puede ocasionar, sería interesante poder analizar esta reacción adversa, ya que sin duda ha sido subvalorada y puesta en poca importancia.

En la mayoría de las ocasiones la nefrotoxicidad es rara y reversible, en este estudio se pudo analizar que en el 61.2% (n=114) de los pacientes que recibieron vancomicina se vio incrementada la creatinina sérica. Sabemos que el aclaramiento de creatinina está directamente relacionado con el aclaramiento de vancomicina, por lo que podemos inferir que un incremento de la creatinina sérica reflejará un incremento de la vancomicina sérica. Esto también sería una de las razones por las cuales podemos encontrar una concentración superior a la recomendada en el análisis de la vancomicina sérica.

Otro de los aspectos importantes a tomar en cuenta con el uso de la vancomicina en la UCI, es la terapia concomitante, ya que puede provocar una afectación en la seguridad de los pacientes. En este estudio el uso de la vancomicina estuvo asociado a dos familias de fármacos que se sabe que también son nefrotóxicos: aminoglucósidos y antiretrovirales.

El 64.5% (n=120) de los pacientes que recibieron vancomicina también recibieron algún aminoglucósido como terapia de primera elección y solo en 12.9% (n=24) recibieron algún antiretroviral como parte de su tratamiento.

El mecanismo exacto de la toxicidad inducido por la vancomicina no está bien definido, sin embargo, algunos estudios preclínicos sugieren que la nefrotoxicidad se debe a un efecto oxidativo en las células proximales al túbulo renal de tal forma que se aumenta la excreción urinaria de malondialdehído y N-acetil-D-

glucosaminidasa (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010).

El análisis de la vancocinemia en este estudio permitió demostrar que en 144 (77.4%) de los pacientes se ajustó la dosis de manera empírica, ya sea incrementando o disminuyendo la dosis. Sin embargo, no se vuelve a medir la concentración, de tal modo, que permita verificar si se requiere un nuevo ajuste de dosis. Dicho acto genera un foco de alarma debido a que la principal reacción adversa que provoca la vancomicina es el daño renal y al no contar con una correcta monitorización, se aumenta el riesgo de causar tanto daño renal como auditivo en los pacientes.

Los dos principales PRM encontrados, resultaron ser el de inseguridad cuantitativa, se puede decir que se debe principalmente a un incremento o decremento de la dosis de manera empírica, e inefectividad cuantitativa debido a la ausencia de una dosis de impregnación al momento de utilizar vancomicina.

En cuanto a los RNM, los dos principales encontrados fueron los de monitorización y prescripción, resultados que también dependen directamente de la falta de monitorización de las vancocinemias después de realizar el ajuste empírico y una prescripción incompleta al momento de utilizar la vancomicina.

XI. CONCLUSIONES

Con base en el presente estudio podemos concluir que existen algunos factores que impactan la eficacia terapéutica de la vancomicina, tales como:

- Prescripción empírica de la vancomicina, además de poco sustentada.
- Fallas en la monitorización constante de la vancomicina durante el periodo de administración y prescripción.
- Falta de administración de una dosis; que pone en riesgo al paciente ya que, al momento de correlacionar el resultado de la vancocinemia, el médico desconoce que la razón de niveles bajos de vancomicina se debe a la falta de administración de al menos una dosis.
- Falta de cuantificación de creatinina sérica; la cual nos daría una idea del comportamiento de la vancomicina in vivo.

El mayor PRM que se encontró es de tipo inseguridad cuantitativa debido a la indicación empírica de vancomicina. Con base en el análisis realizado podemos comentar que la relación que existe de creatinina sérica está relacionada con el tiempo de administración de vancomicina. Con base en el análisis de los datos se tiene como principales resultados negativos a la medicación una monitorización insuficiente de vancomicina, así como una dosis incorrecta en los tratamientos.

XII. RECOMENDACIONES

Existen estudios previos en el Instituto que demuestran que es necesaria la monitorización farmacoterapéutica de la vancomicina, por lo que se propone fortalecer las áreas de oportunidad dentro del equipo multidisciplinario de salud, con el fin de que farmacéuticos clínicos trabajen en conjunto con los médicos en la importancia de la interpretación del resultado con el uso de vancomicina.

Se sugiere establecer canales de comunicación más estrechos con los médicos, exhortándolos a revisar la hora de la toma de la muestra, la hora de administración previa del antibiótico en la hoja correspondiente de enfermería y el resultado arrojado por la prueba de laboratorio; antes de tomar la decisión de aumentar o disminuir la dosis.

Si bien se encontró mejoría en la eficacia terapéutica en comparación con el estudio anteriormente realizado, es importante verificar que las concentraciones se encuentren dentro de niveles terapéuticos, y que no se sobre dosifique al paciente, reduciendo los riesgos de presentar insuficiencia renal aguda o que ésta se vuelva más severa, así como la presencia de otros eventos adversos relacionados con la medicación.

Por último, se propone que en posteriores estudios se contemple la individualización de la dosis de la vancomicina tomando en cuenta los parámetros farmacocinéticos de la población, de tal manera que se disminuya el sesgo por variabilidad inter e intraindividualidad de los pacientes.

Así mismo que las estrategias para reducir la problemática en el uso de la vancomicina en los pacientes sean más efectivas de tal modo que quede en algún material didáctico que sea accesible a los médicos prescriptores para que lo puedan revisar cada vez que tengan cualquier duda al respecto, para que la puedan resolver inmediatamente y que de esta manera mejore la terapéutica en el uso de la vancomicina.

De tal manera que como resultado de esta tesis se imprimirán algunas instrucciones del uso adecuado de la vancomicina y del monitoreo de las concentraciones para realizar el ajuste de dosis en los pacientes que así lo requieran. Anexo 4.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2010). *Vancomicina ficha técnica*. Recuperado el 9 de septiembre de 2014, de https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/67282/FT_67282.pdf
- [2] Arnau JM, Vallano. A. (2000). Estudio de utilización de medicamentos. *Medicamentos y salud*, 72-77.
- [3] Asociación Médica Mundial. (2008). *Declaración de la AMM sobre la Resistencia a los Medicamentos Antimicrobianos*. Recuperado el 11 de Marzo de 2015, de WMA: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/a19/>
- [4] Caballero M.A., Urbieto S.E., Iniesta N.C., et al. (2013). Seguimiento de parámetros analíticos en pacientes de medicina interna para detectar efectos adversos. *Farmacia Hospitalario*, 37(1), 35-40
- [5] Cervera C., Castañeda X., García M.C., et al. (2014). Effect of vancomycin minimal inhibitory concentration on the outcome of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*, 58(12), 1668-75
- [6] Centro de Atención Farmacéutica. (s.f.). *Vancomicina*. Recuperado el 29 de Abril de 2016, de Ministerio de Salud de Perú: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Vancomicina.pdf>
- [7] Cerezo M.E.J. (2005). *Cuantificación de los niveles plasmáticos de vancomicina en neonatos con tratamiento antimicrobiano del área de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt*. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- [8] Chow A.W., Azar R.M. (1994). Glycopeptides and nephrotoxicity. *Intensive Care Med.*, 20(4), 23-9.
- [9] Cohen E, Dadashev A., Drucker M., et al. (2002). Once-daily versus twice-daily intravenous administration of vancomycin for infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother*, 49(1), 155-60.
- [10] Control Practice Advisory Committee. *Clin Perform Qual Health Care*, 6 (1), 12-16.
- [11] Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., et al. (2010). Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 340(2096), 10.1136.
- [12] Craycraft M.E., Arunakul V.L., Humeniuk J.M. (2005). Probable vancomycin-associated toxic epidermal necrolysis. *Pharmacotherapy*, 25(2), 308-12.
- [13] De Kraker M.E., Davey P.G., Grundmann H. (2011). Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. (B. U. Steven M. Opal, Ed.) *PLOS Medicine*, 8(10), 1001104
- [14] Deresinski S. (2007). Counterpoint: Vancomycin and *Staphylococcus aureus*-An antibiotic enters obsolence. *Clinical Infectious Diseases* (44), 1536-42.
- [15] Deresinski S. (2009). Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clinical Infectious Diseases*, 49, 1072-9.
- [16] Díez RMV, Martín S.N., et al. (2002). *Consenso sobre Atención Farmacéutica*. España: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- [17] Elyasi S., Khalili H., Dashti-Khavidaki S., et al. (2012). Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1243-1255.

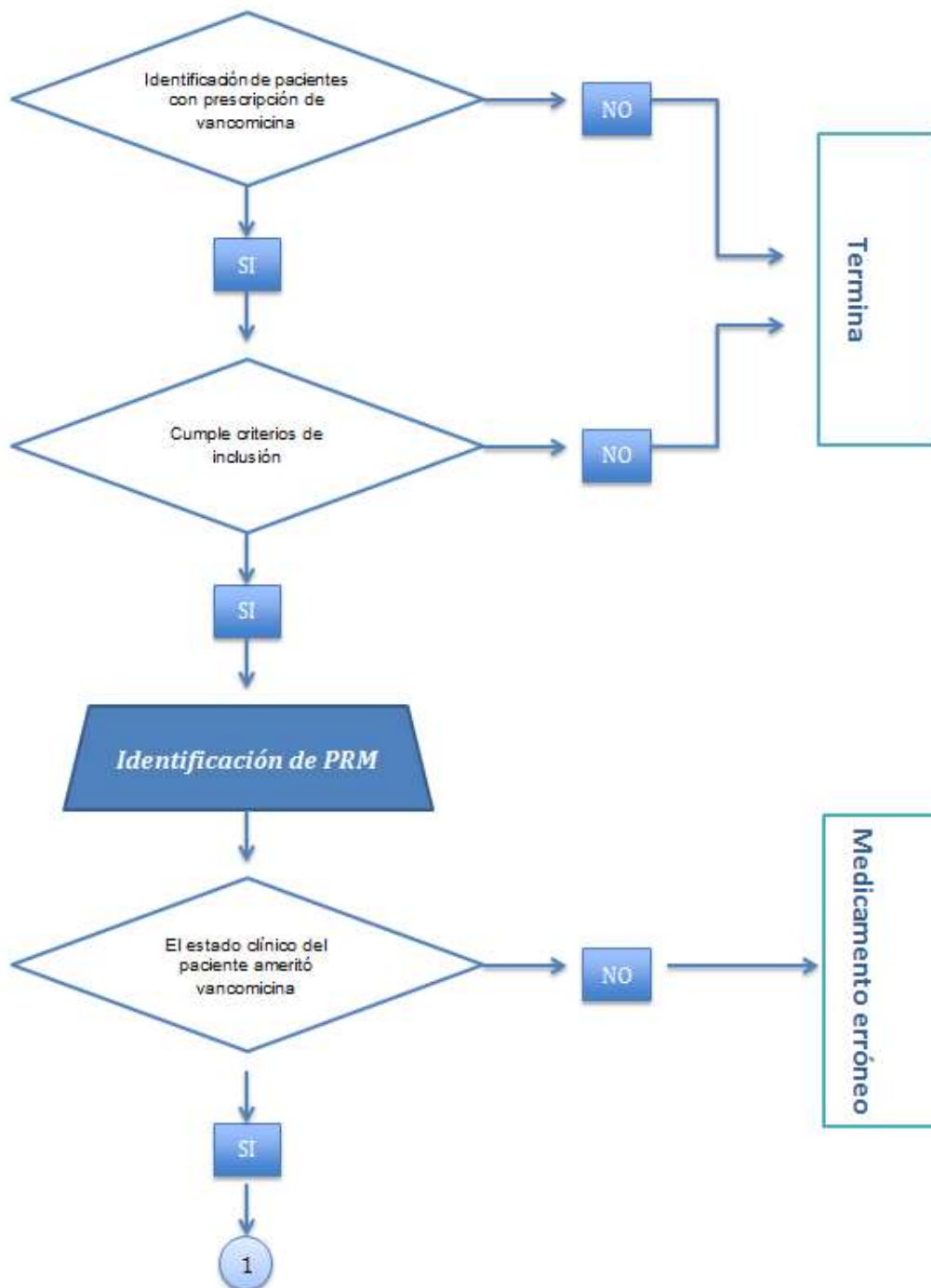
- [18] Fajardo D. G., Rodríguez S. J. Gallegos A.M., et al. (2009). Percepción de la frecuencia y causas de los eventos adversos por medicación en enfermería. *CONAMED*, 14, 22-7.
- [19] Fernández U.R., Serrano M.C., Corral B.S., et al. (2012). *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. Hospital San Juan de Dios del Alijarafe. Distrito Sanitario Alijarafe.
- [20] Gendeh B.S., Gibb A.G., Aziz N.S., et al. (1998). Vancomycin administration in continuous ambulatory peritoneal dialysis: the risk of ototoxicity. *Otorhinolaryngology Head Neck Surg*, 118, 551-58.
- [21] Golper T.A., Noonan H.M., Elzinga L., et al. (1988). Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 43 (5), 565-70.
- [22] González P.J.G., Barreto P.J., Rodríguez M.A., et al. (1998). Glicopéptidos. *Acta Médica*, 8 (1), 54-57.
- [23] Grupo español de farmacocinética y farmacogenómica de la SEFH. (2011). *Manual de Rotación del Residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica* (1ª ed.). Grupo PK.gen.
- [24] Grupo de investigadores en atención farmacéutica, et al. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociado a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*, 48 (1), 5-17.
- [25] Instituto Nacional de Salud Pública. (23 de Septiembre de 2013). *Investigación*. Recuperado el 17 de Marzo de 2015, de Resistencia antimicrobiana: <http://www.insp.mx/planeacion-estrategica/informes-institucionales/139-medicamentos-en-salud-publica/investigacion.html>
- [26] Instituto Nacional de Salud Pública. (23 de Septiembre de 2013). *Investigación*. Recuperado el 17 de Marzo de 2015, de Acceso y uso de medicamentos: <http://www.insp.mx/planeacion-estrategica/informes-institucionales/139-medicamentos-en-salud-publica/investigacion.html>
- [27] Johns Hopkins Medicine. (2015). *Antibiotic Guidelines 2015-2016: Treatment recommendations for adult inpatients*. Johns Hopkins Medicine.
- [28] Johnson S., Louie T.J., Gerding D.N., et al. (2014). Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*, 59(3), 345-54
- [29] Krähenbühl M.A., Schlienger R., Lampert M., et al. (2007). Drug-Related Problems in Hospitals: A review of the recent literature. *Drug Safety*, 30 (5), 379-407.
- [30] Kullar R., Davis S.L., Levine D.P., et al. (2011). Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clinical Infectious Diseases*, 58 (8), 975-981.
- [31] Laporte J.R., Tognoni G. (1993). Principios de epidemiología del medicamento. En *Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos* (2ª ed., págs. 67-92). Masson-Salvat Medicina.
- [32] Levine Donald P. (2006). Vancomycin: A history. *Clinical Infectious Diseases*, 42, 5-12.
- [33] Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. (2011). Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of American for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical Infectious Diseases*, 52, 1-38
- [34] Lodise T.P., Drusano G.L., Zasowski E., et al. (2014). Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: How much is enough? *Clinical Infectious Diseases*, 59 (5), 666-75.

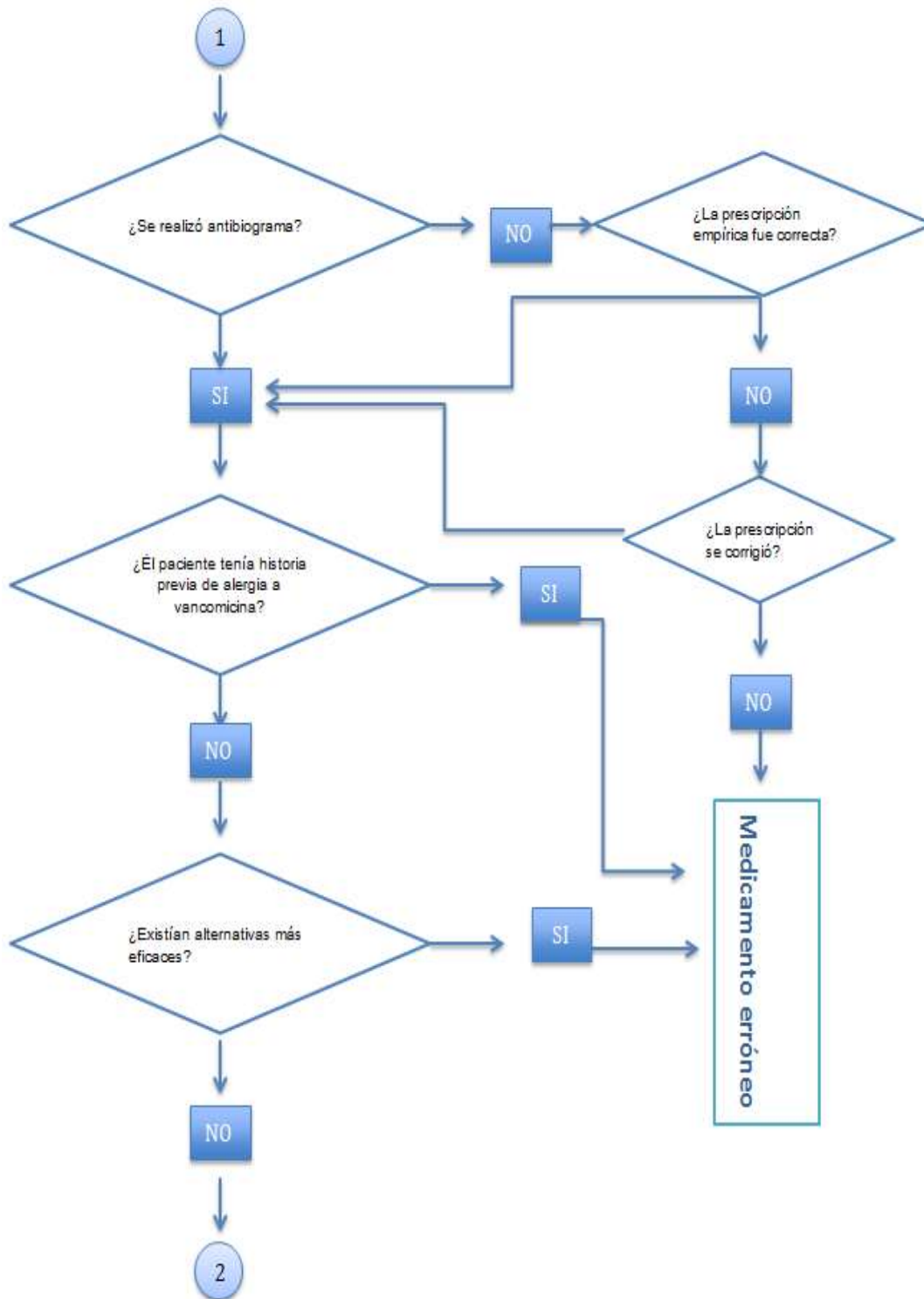
- [35] Lodise T.P., Patel N., Lomaestro B.M., et al. (2009). Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*, 49, 507-14.
- [36] Lubin A.S., Snyderman D.R., Ruthazer R. et al. (2011). Predicting high vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Clinical Infectious Diseases*, 52 (8), 997-1002.
- [37] Malacarne P., Bergamasco S., Donadio C. (2006). Nephrotoxicity due to combination antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycosides in septic critically ill patients. *Chemotherapy*, 52 (4), 178-84.
- [38] Martínez C.A., Górriz L.J., Bover J. et al. (2014). Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Atención Primaria*, 46 (9), 501-519.
- [39] Mensa J., Barberán J., Llinares P., et al. (2008). Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter*, 21 (4), 234-258
- [40] Mensa J., Gatell J.M., García S.J.E., et al. (2014). *Guía de terapéutica antimicrobiana*. Antares.
- [41] Mensa J., Soriano A., Llinares P., et al. (2013). Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter*, 26 (1), 1-84
- [42] Otero L.M.J. (2004). *El papel del Farmacéutico en la prevención de errores de medicación*. Barcelona, España: Fundación Promedic.
- [43] Otero L.M.J., Martín R., Robles M.D., et al. (2002). Errores de medicación. *Farmacia Hospitalaria*, 713-47.
- [44] Patel N., Manjunath P., Rodvold K.A., et al. (2011). Vancomycin: We can't get there from here. *Clinical Infectious Diseases*, 52 (8), 969-974.
- [45] Pillai S.K., Wennersten C., Venkataraman L., et al. (2009). Development of reduced vancomycin susceptibility in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 49, 1169-74.
- [46] Plaza J., Alamo M., Torres P., et al. (2010). Drugs interactions and adverse events induced by drugs used in an intensive care unit. *Revista Médica de Chile*, 452-460.
- [47] ReAct-Action on Antibiotic Resistance. (2014). *Uso apropiado de antibióticos y resistencia bacteriana*. Cuenca, Ecuador: Uppsala University.
- [48] Revilla C.N. (2009). *Análisis farmacocinético-farmacodinámico de vancomicina en pacientes de UCI*. Universidad de Salamanca, Facultad de Farmacia.
- [49] Rodríguez G.O., Asbun B.J. (2012). Vigilancia del consumo de antimicrobianos en hospitales de México: situación actual y guía práctica para su implementación. *Rev Panam Salud Pública*, 32 (5), 381-6.
- [50] Rodríguez N.E., León G.G., Petersen M.S., et al. (2014). La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. (I. N. Salud, Ed.) *Biomédica*, 34 (1), 181-190.
- [51] Rybak M.J. (2006). The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*, 42 (1), 35-9.
- [52] Rybak M.J., Akins R.L. (2001). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate glycopeptide resistance: clinical significance and treatment options. *Drugs*, 61 (1), 1-7.
- [53] Rybak M.J., Akins R.L. (2009). Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*, 66 (10), 82-98.
- [54] Salemi C, Becker L., Morrissey R., et al. (1998). A clinical decision process model for evaluating vancomycin use with modified HICPAC guidelines. *Hospital Infection*

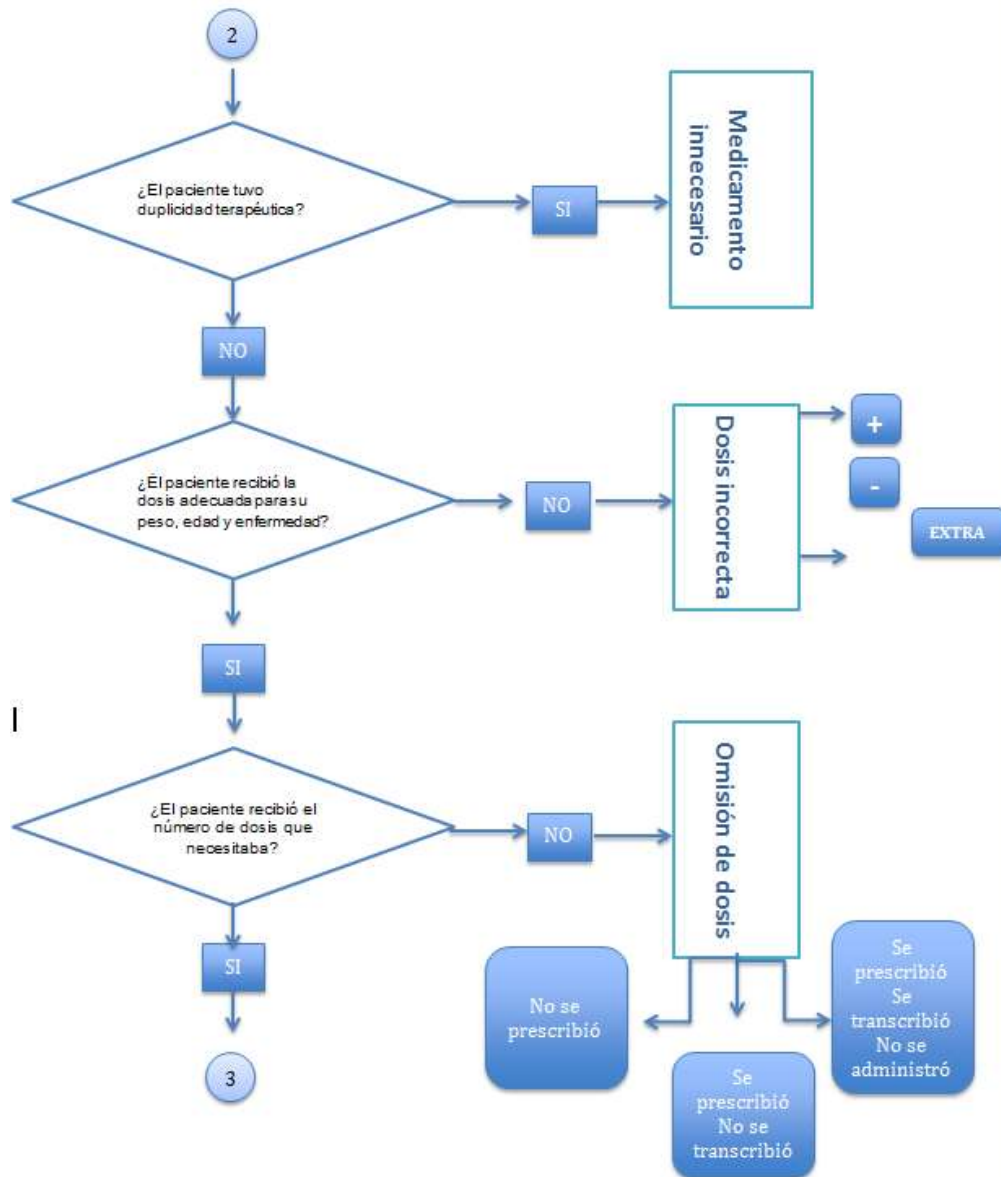
- [55] Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. (2010). *Manual para la monitorización de antibióticos*. Recuperado el 11 de septiembre de 2015, de <http://www.sefh.es/fichadjuntos/manualmonitorizacionfarmacocineticafarmacia.pdf>
- [56] Soriano A., Marco F., Martínez J.A., et al. (2008). Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 46, 193-200.
- [57] Soupramanien Sivagnanam, D. D. (2003). Red man syndrome. . *Critical care*, 7 (2), 119-120.
- [58] Van Bambeke F., Van Laethem Y., Courvalin P., et al. (2004). Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives. *Drugs*, 64 (9), 913-36.
- [59] Van Hal S.J., Lodise T.P., Paterson D.L. (2012). The clinical significance of vancomycin minimum Inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 54 (6), 755-71.
- [60] Van Hal S.J., Fowler V.G. (2013). Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections?.*Clinical Infectious Diseases*, 56(12), 1779-88
- [61] Vincent J.L., Bihari D.J., Suter M., et al. (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA*, 274 (8), 639-644.
- [62] Zylbersztajn L.B., Travaglianti M., Weller G., et al. (2008). Monitoreo terapéutico de vancomicina en una terapia intensiva pediátrica. *Arch argent pediatr*, 106 (1), 26-31.

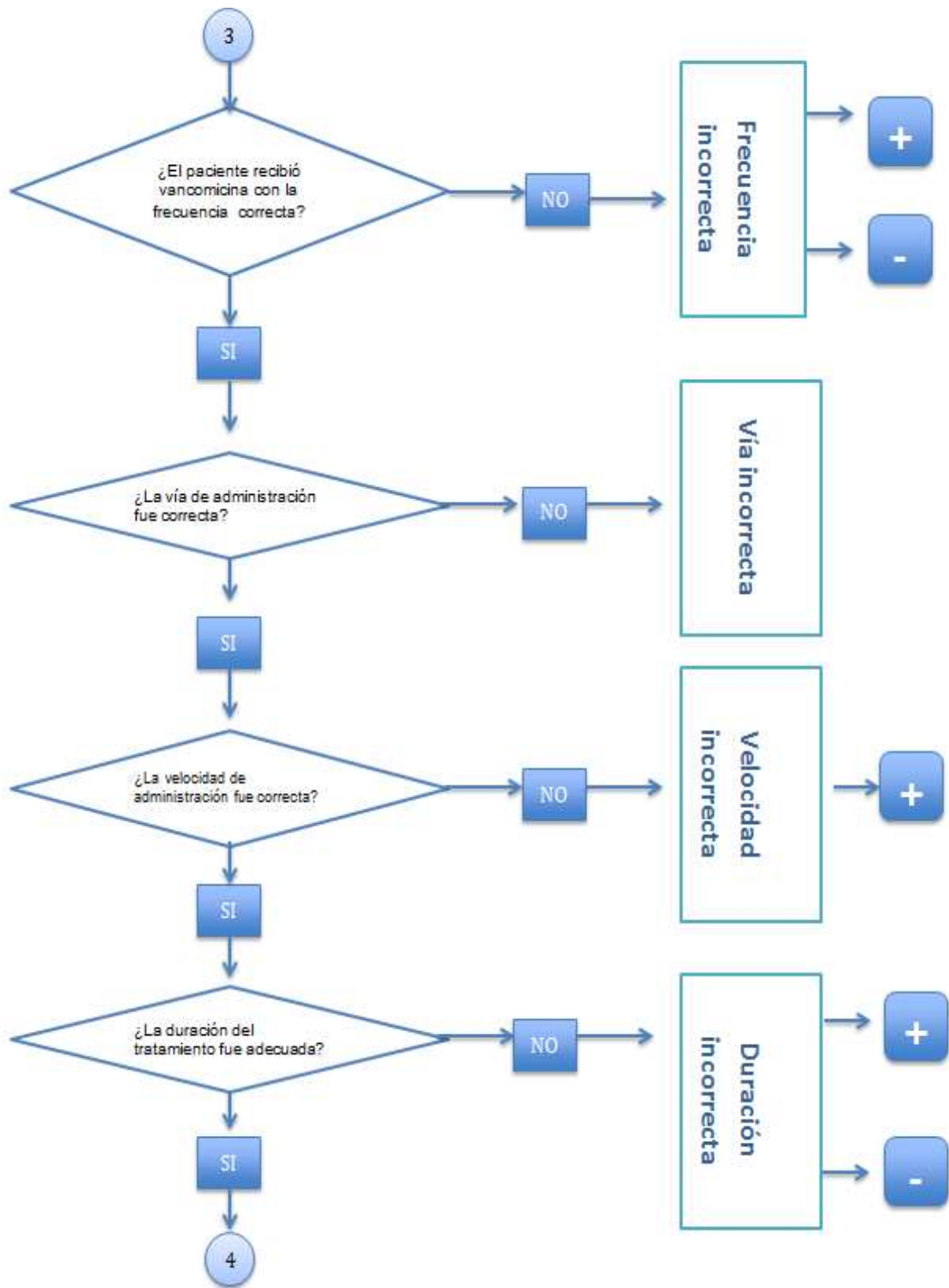
XIV. ANEXOS

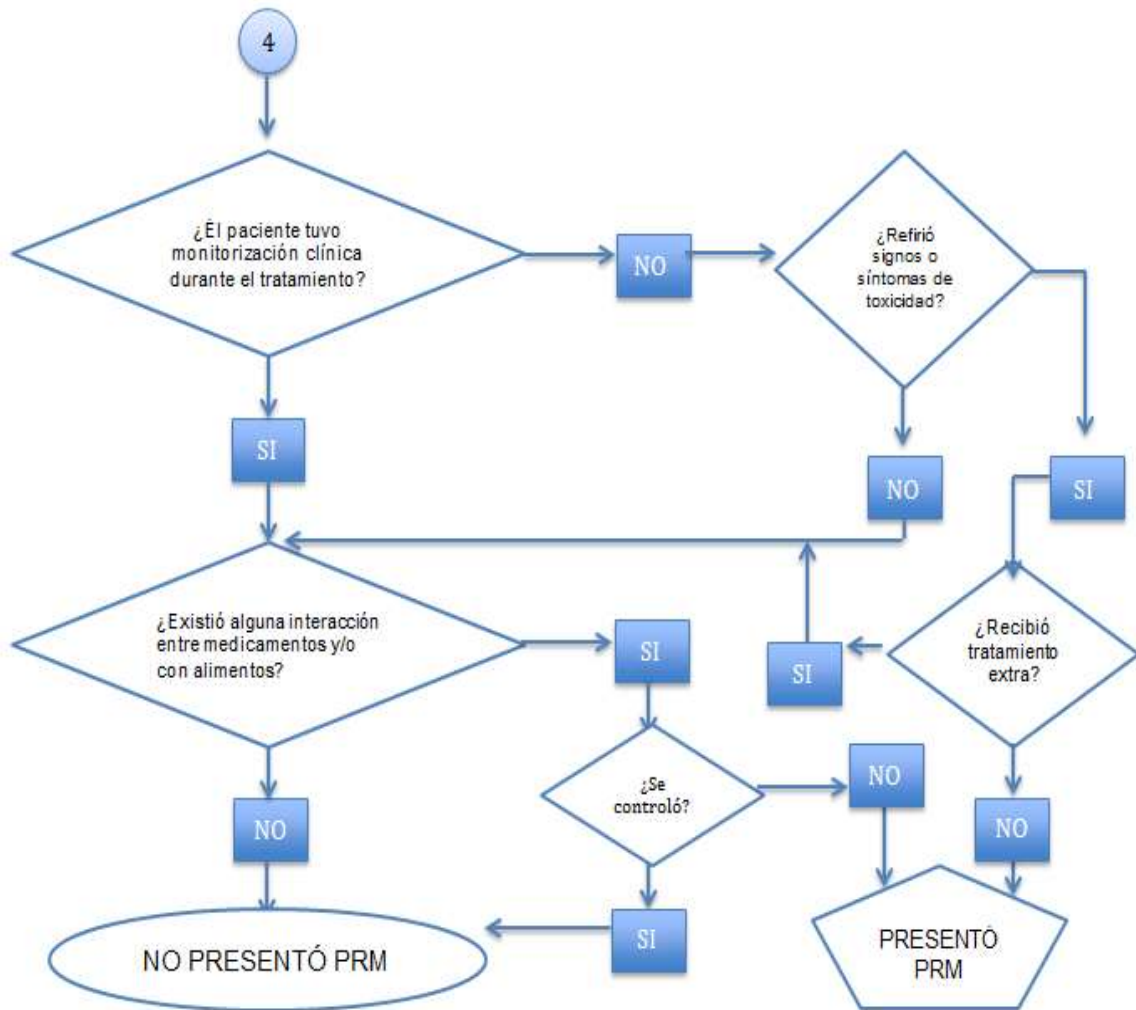
ANEXO 1. Identificación de PRM y tipificación



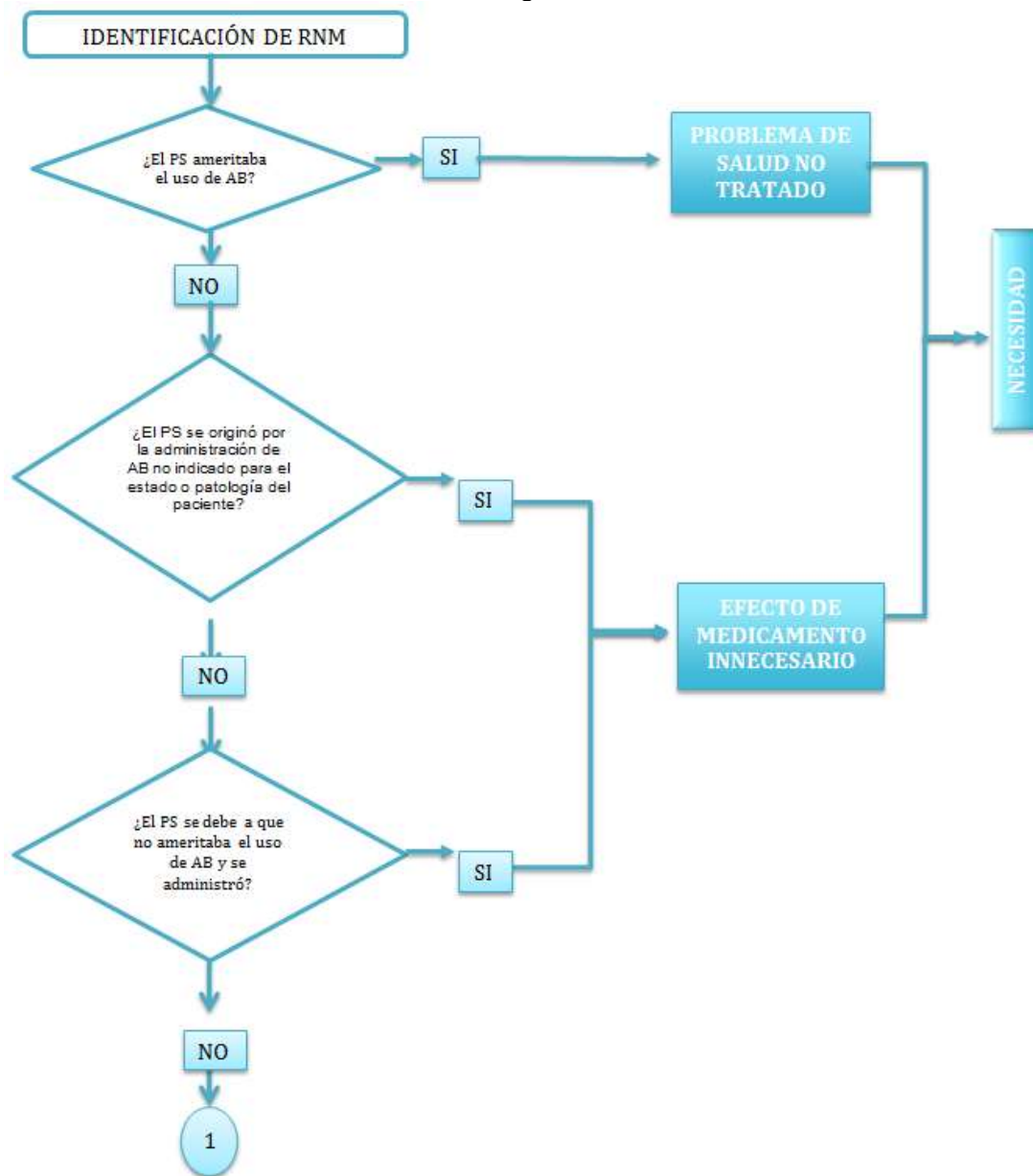


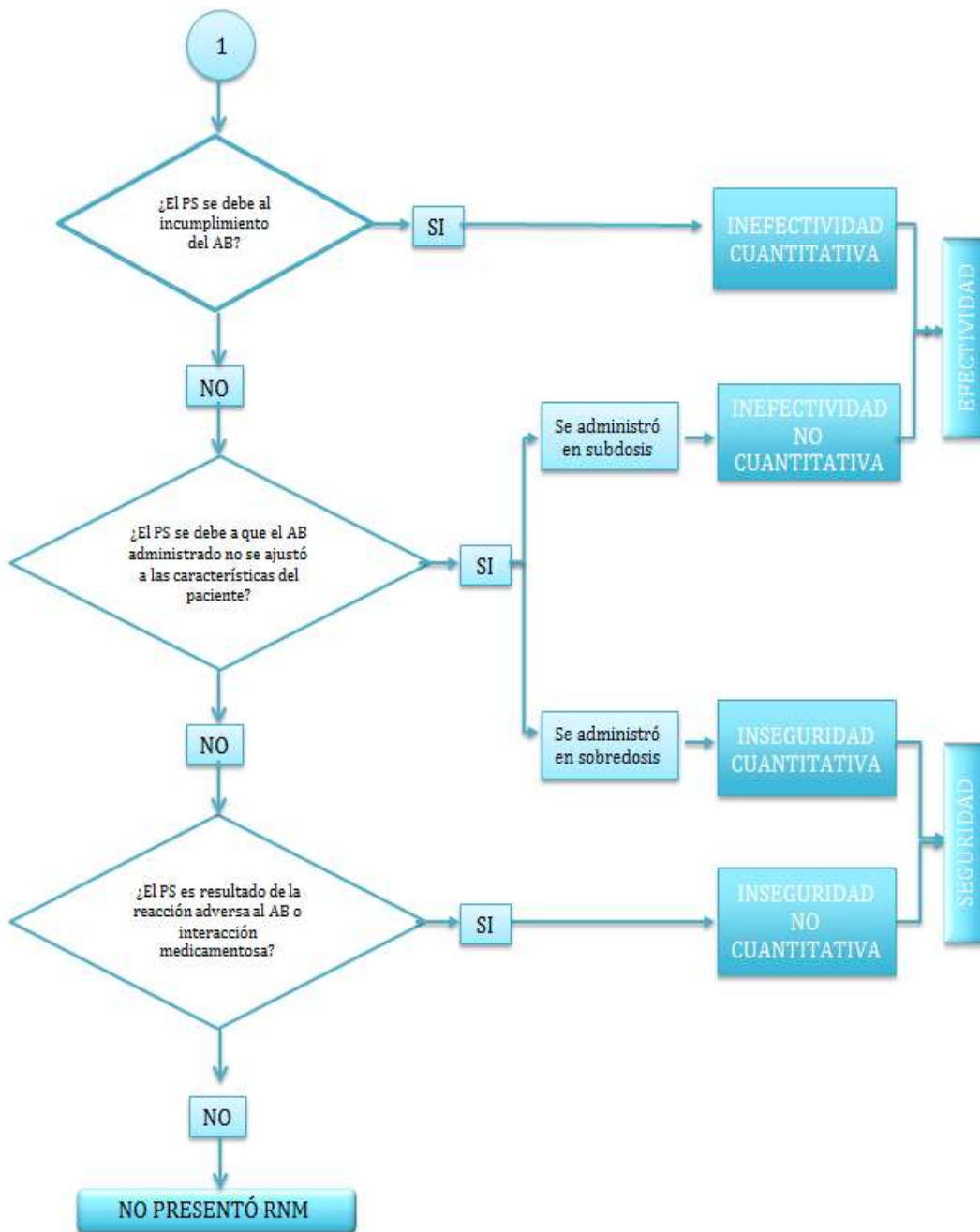




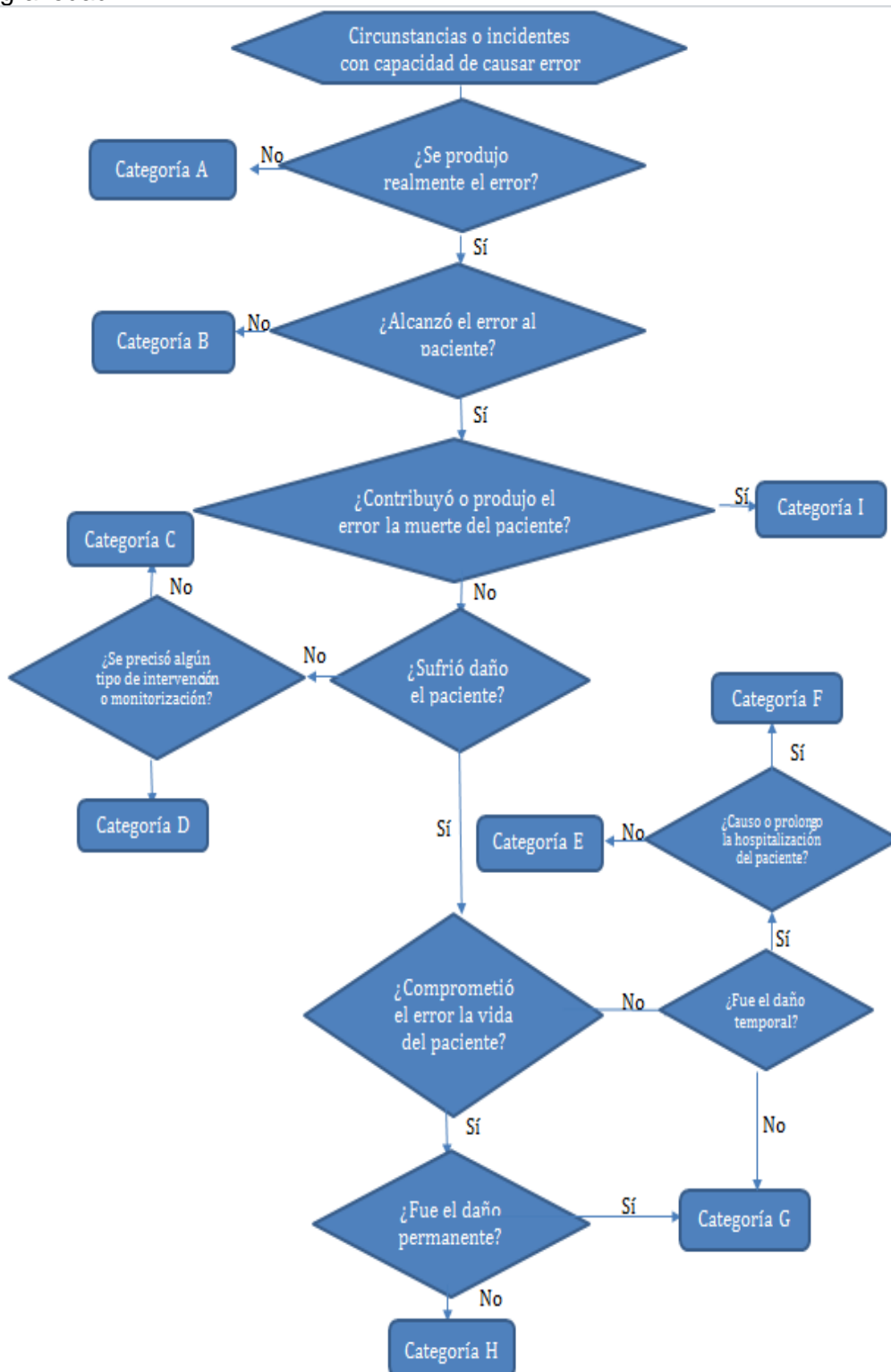


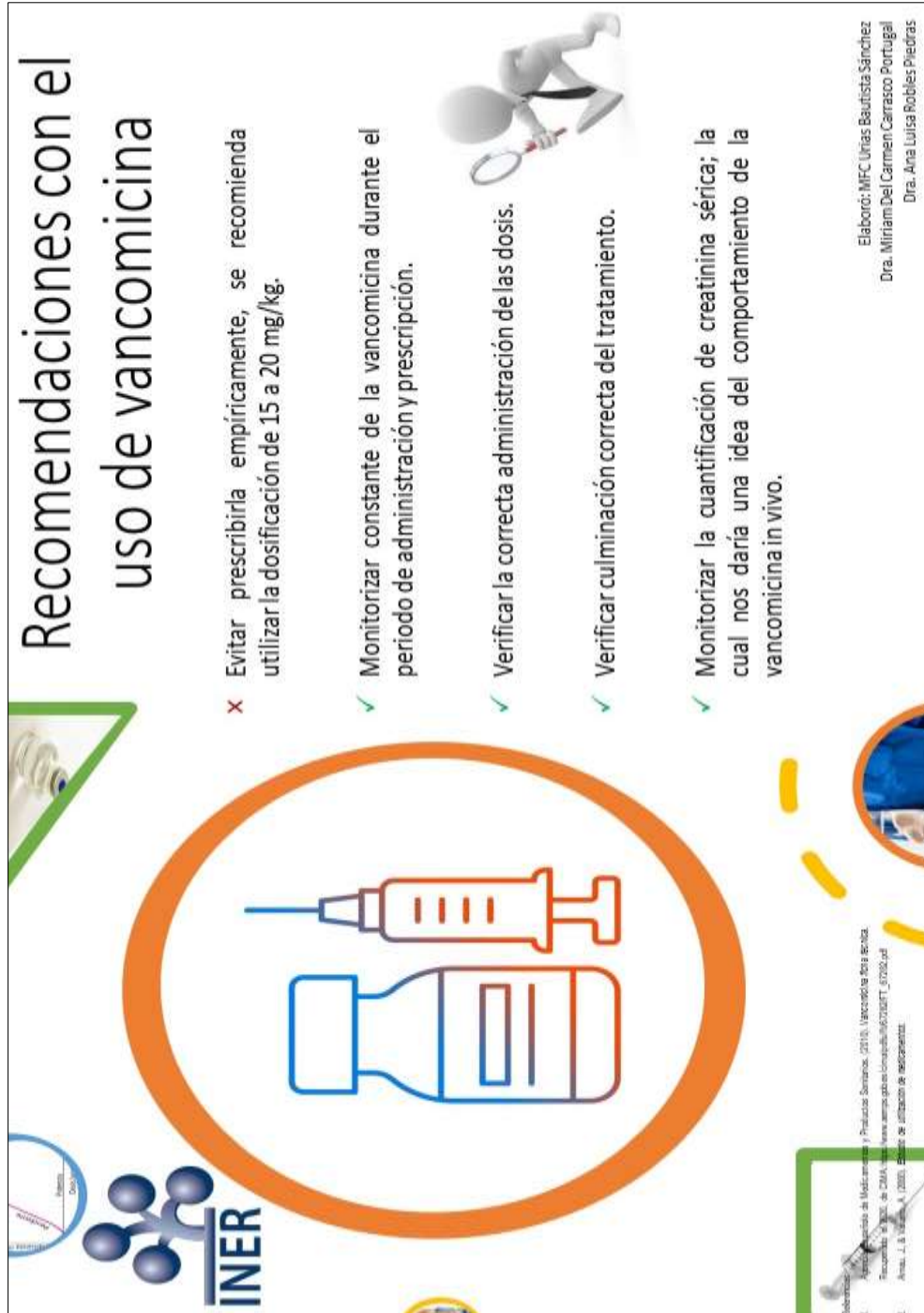
Anexo 2. Identificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación





Anexo 3. Algoritmo para clasificación de los errores de medicación en función de su gravedad





Recomendaciones con el uso de vancomicina

- ✗ Evitar prescribirla empíricamente, se recomienda utilizar la dosificación de 15 a 20 mg/kg.
- ✓ Monitorizar constante de la vancomicina durante el periodo de administración y prescripción.
- ✓ Verificar la correcta administración de las dosis.
- ✓ Verificar culminación correcta del tratamiento.
- ✓ Monitorizar la cuantificación de creatinina sérica; la cual nos daría una idea del comportamiento de la vancomicina in vivo.

Elaboró: MFC Ultras Bautista Sánchez
Dra. Miriam Del Carmen Carrasco Portugal
Dra. Ana Luisa Robles Piedras

INER

Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios (2016). Necesidad de la Seria. Recurso de la Ley de CIMA. http://www.administracion.gub.uy/5735671_57052.pdf
Arca, J. B. y Ullrich, A. (2003). Estudio de utilización de antibióticos.

Anexo 5. Petición para el estudio



Septiembre 29 de 2020.

Dr. Jorge Salas Hernández
Presidente del Comité de Farmacia y Terapéutica y
Director General
Presente.

Estimado Dr. Salas:

Como siempre es un gusto saludarlo y a su vez deseo que se encuentren bien usted y su familia.

El motivo del presente es para informarle que como parte de las actividades de farmacovigilancia se realizará un seguimiento del uso de vancomicina en los pacientes del INER, como es de su conocimiento hace unos años se realizó un protocolo enfocado a analizar el uso de este medicamento en pacientes tratados en el INER y se hizo el análisis del mismo, finalmente se hicieron algunas recomendaciones con el fin de mejorar algunos aspectos y todo esto con el fin de reducir las RAMs y los errores de medicación en los pacientes que reciben este tratamiento.

En ese sentido, después de algunos años de ejecución de dicho estudio y considerando que es un medicamento ampliamente usado, resulta importante dar seguimiento a estas investigaciones enfocadas a la mejora de la atención de los pacientes con el fin de poder analizar que tanto se siguen las recomendaciones emitidas después de un tiempo de realizados los estudios y saber si las estrategias utilizadas han sido adecuadas o hay que hacer algunas modificaciones de estas para que sean más efectivas en los resultados que deseamos obtener.

Sin más por el momento me despido de usted y aprovecho para enviarle un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal
Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia e
Investigadora en Ciencias Médicas D
Teléfono 54871728 y 54871700 Ext. 5604

Ccp. Dr. Patricio Santillán Doherty. Director Médico
Dr. Francisco Javier Flores Murrieta. Secretario Técnico del COFAT

Anexo 6. Aprobación del estudio



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

México, D. F. a 12 de Enero de 2015
INER/CI/011/15

Dra. Odalis Rodríguez Ganen
Investigador Responsable

**Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN.
1RA. RENOVACIÓN DE APROBACIÓN.**

Título del Proyecto: IDENTIFICACIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA UTILIZACIÓN DE ANTIBACTERIANOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES HOSPITALIZADOS, POR INFECCIÓN RESPIRATORIA BAJA, EN EL INER.

Código asignado por el Comité: **E02-14**

Respecto a su solicitud y de acuerdo a su reporte de progreso del proyecto citado, se renueva la vigencia a partir del mes de abril.

Le recordamos que esta aprobación estará vigente de abril 2015 a abril de 2016.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso al menos 30 días antes de la fecha de caducidad anterior. El Comité dispone en su página electrónica de un formato estándar que podrá usarse al efecto. Lo anterior forma parte de las obligaciones del Investigador las cuales vienen descritas al reverso de esta hoja.

Atentamente,

Dr. Joaquín A. Zúñiga Ramos
Presidente del Comité