

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSTGRADO



***“IMPLEMENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA PRÁCTICA DE
DOSIFICACIÓN INDIVIDUALIZADA CON VANCOMICINA,
UTILIZANDO LA DOSIS DE CARGA Y MANTENCIÓN PARA
PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS”***

JORGE SANTIAGO AMADOR CARRASCO

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN FARMACOLOGÍA

Director de Tesis : Prof. Dr. Luis A. Quiñones Sepúlveda.

Patrocinante : Dr. Álvaro A. Morales Adaro.

2016

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSTGRADO



***“IMPLEMENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA PRÁCTICA DE
DOSIFICACIÓN INDIVIDUALIZADA CON VANCOMICINA,
UTILIZANDO LA DOSIS DE CARGA Y MANTENCIÓN PARA
PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS”***

JORGE SANTIAGO AMADOR CARRASCO

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN FARMACOLOGÍA

Director de Tesis : Prof. Dr. Luis A. Quiñones Sepúlveda.

Patrocinante : Dr. Álvaro A. Morales Adaro.

2016

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magíster presentada por el candidato

JORGE SANTIAGO AMADOR CARRASCO

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **Magíster en Farmacología**, en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 4 de julio de 2016.

Prof. Dr. Luis A. Quiñones Sepúlveda

Director de Tesis

Unidad de Cuidados Intensivo adulto – Hospital Clínico San Borja Arriarán

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dr. Dante Cáceres

Prof. Dr. Álvaro Morales

Prof. Dr. Juan Carlos Prieto

Prof. Dra. Gabriela Díaz
Presidente Comisión

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis de magíster se llevó a cabo gracias al trabajo realizado en dependencias de la Unidad de Paciente Crítico adulto del Hospital Clínico San Borja Arriarán, perteneciente al Servicio Salud Metropolitano Central. Agradezco a mi codirector y patrocinante, Dr. Álvaro Morales, jefe de la unidad, por todo el respaldo y confianza que siempre ha entregado para poder desempeñarme tanto en mi labor profesional, como también durante el período que comprendió esta tesis.

Quiero agradecer a mi director de tesis, Prof. Dr. Luis Quiñones, por el apoyo, confianza y enseñanzas entregadas durante todo el proceso académico en mi formación de postgrado.

No puedo dejar de mencionar y agradecer a todo el equipo de la Unidad de Cuidados Intensivo del Hospital Clínico San Borja Arriarán, con quienes trabajo día a día, al equipo médico, de enfermería y técnicos paramédicos de la unidad.

Muchas gracias a las personas que han colaborado en distintas etapas de este proceso. Por su trabajo, ayuda y colaboración a: Dr. Cristian Amador, BQ. Carlos Solano, QF. Marta Pizarro, Dr. Francisco Contreras, Dr. Juan Carlos Molinari, QF. Rubén Hernández y a mi equipo de colegas Farmacéuticos Clínicos del hospital.

Agradezco a toda mi familia, especialmente a mi esposa Francisca, mis hermosos hijos, a mis padres, hermanos y a todos mis amigos, quienes gracias a su amor incondicional me permitieron cruzar con firmeza el camino de la superación, ya que con su apoyo y aliento hoy he podido finalizar otra etapa más de mi vida profesional.

Finalmente, quiero agradecer a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi existencia, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

ÍNDICE

	Pág
I. RESUMEN.....	8
II. ABSTRACT.....	10
III. INTRODUCCIÓN.....	12
IV. HIPÓTESIS.....	33
V. OBJETIVO GENERAL.....	33
VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	34
VII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	34
VIII. RESULTADOS.....	39
IX. DISCUSIÓN.....	54
X. CONCLUSIONES.....	58
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	59
XII. FINANCIAMIENTO.....	68

I. RESUMEN

La necesidad de alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticamente efectivas y seguras con vancomicina para poder optimizar la antibióticoterapia en el paciente críticamente enfermo, ha demostrado minimizar la aparición de resistencia, evitar fallo de tratamiento y alcanzar de manera precoz una respuesta clínica favorable. La individualización de la terapia por cada paciente es una estrategia correcta que puede ser considerada por los equipos médicos, sobre todo en unidades de cuidados intensivo, donde los beneficios de esta práctica pueden estar por sobre los efectos adversos que se puedan presentar al utilizar dosis distintas a las habituales.

El objetivo de este trabajo fue establecer un régimen de dosificación con vancomicina, mediante la utilización de una dosis de carga y posterior dosis de mantención de manera individualizada, en pacientes hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos. Para ello, se calculó la dosis de vancomicina a través de un modelo farmacocinético poblacional, el cual se validó posteriormente con niveles plasmáticos del fármaco a través de una muestra del paciente.

De acuerdo a los resultados obtenidos en 51 pacientes, durante un período de 8 meses que comprendió el estudio, se puede apreciar que la dosis de carga mayormente prescrita fue de 1500 miligramos y la dosis de mantención más utilizada fue de 1000 miligramos 3 veces al día. Por otra parte, se compararon las concentraciones plasmáticas valle medida en sangre del paciente versus las concentraciones valle calculadas a través del programa poblacional, obteniéndose una media de 14,33 mcg/ml para las concentraciones calculadas y de 16,98 mcg/ml para las medidas, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Por último, se realizó una correlación entre la concentración valle calculada versus la concentración valle medida para vancomicina, donde se pudo establecer una correlación positiva entre ambas variables, entregando un r^2 de 0,65 (positivo) con un $p < 0,0001$.

Finalmente, se logró implementar este modelo farmacocinético para ser utilizado dentro de la práctica clínica habitual, considerando los resultados obtenidos y el beneficio que esta práctica ofrece en disminuir los riesgos de generar resistencia intrahospitalaria como el de fracaso terapéutico por dosis inadecuadas. De igual manera, esta práctica demostró ser segura en todos los pacientes estudiados, no presentándose eventos adversos asociados al uso de los nuevos esquemas utilizados. Esto se traduce en una optimización de la farmacoterapia del paciente crítico, así como también, en un aporte en lo que respecta a la racionalización de los recursos asociado a la atención en salud, mediante un mejor uso de la antibiòticoterapia.

II. ABSTRACT

The safe optimization of vancomycin antibiotic therapy to achieve effective therapeutically plasmatic concentrations in the critically ill patient has minimized the emergence of resistance and treatment failure, showing favorable clinical responses. Individualization of therapy for each patient is a correct strategy that can be considered by the medical teams, especially in units of intensive care, where the benefits of this practice can prevent the adverse effects that may occur when using different doses to normal.

The aim of this study was to establish a dosing regimen of vancomycin, by using a loading dose and subsequent maintenance dose individually, in patients hospitalized in an intensive care unit. For this, the dose of vancomycin through a population pharmacokinetic model, which was subsequently validated with plasma drug levels over a patient sample, was calculated.

According to the results obtained in 51 patients during a period of 8 months included in this study, the dose of mostly prescribed load was 1500 milligrams and the dose most commonly used maintenance was 1000 milligrams, 3 times a day. Moreover, the measure trough plasma concentrations versus blood trough concentrations of patients calculated through the program population were compared, yielding an average of 14.33 mcg/ml for the calculated concentrations and 16.98 mcg/ml for measurements, which was statistically significant ($p < 0.05$). Finally, a positive correlation was established between trough concentration calculated and trough concentration measured for vancomycin, with an r^2 of 0.65 ($p < 0.0001$).

In this work, it was possible to implement a pharmacokinetic model to be used in routine clinical practice, considering the results and benefits that this practice offers to reduce the risk of generating resistance such as hospital treatment failure due to inadequate doses. Similarly, this practice showed to be safe in all patients studied, where no adverse events associated with the use of new schemes used were detected. These results suggest an optimization of pharmacotherapy of critically ill

patients, as well as in a contribution with regard to the rationalization of resources associated with health care, through better use of antibiotic therapy.

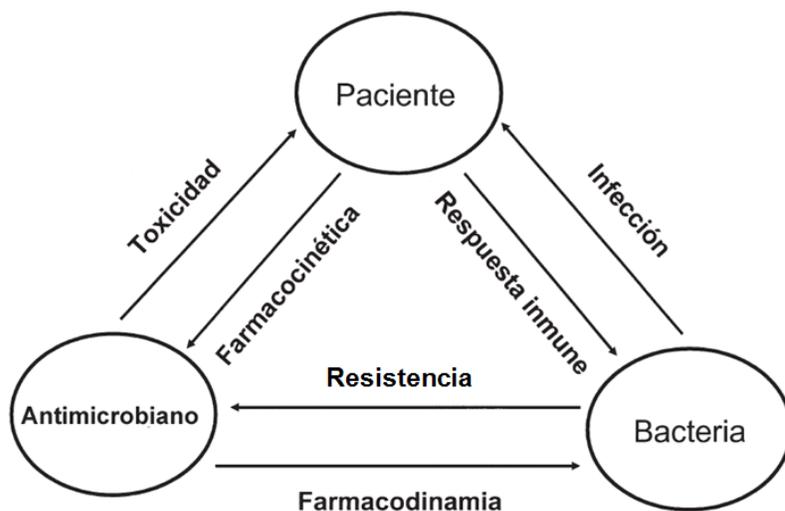
III. INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico producido por el *Streptococcus orientalis*, pertenece a la familia de los glucopéptidos y es una molécula de carácter hidrofílico [1]. Este antibiótico presenta actividad bactericida frente a microorganismos Gram (+) como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus spp.* (*E. faecalis*, *E. faecium*), *Streptococcus spp.* (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* y *S. viridans*), *Bacillus spp.* (*B. anthracis*, etc), *Corynebacterium spp.* y *Clostridium spp.* [2,3]. Es un medicamento ampliamente utilizado en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), activo contra *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), una de las principales causas de infecciones nosocomiales en dicho entorno [4].

El mecanismo de acción de la vancomicina consiste en interferir con la síntesis y reparación de la pared celular bacteriana por medio de la inhibición de la reacción de polimerización o transglucosilación a partir de la cual se forma dicha pared. A nivel molecular, se une al residuo terminal D-alanil-D-alanina del precursor de peptidoglicano que se encuentra unido a su vehículo lipídico, bloqueando la unión con el polímero glicopeptídico que se encuentra ubicado en la superficie interna de la pared celular [2].

El correcto uso, la efectividad y el éxito de la terapia con vancomicina va a depender de diversos factores, dentro de los que destacan las características de la bacteria tales como susceptibilidad *in vitro*, tolerancia al antibiótico y efecto inóculo (número de bacterias que causan la infección), las características del paciente como comorbilidades y su respuesta inmune y, finalmente, de las características del antibacteriano y la interacción que establece con el paciente y la bacteria, es decir, de su farmacodinamia y farmacocinética (Figura I) [5].

Figura I: Interacciones entre el paciente, el antimicrobiano y la bacteria ^[5].



Extraído de: Beltrán C, Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica, Revista Chilena de Infectología, 2004.

Farmacocinética.

La farmacocinética es el estudio de la Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (procesos abreviados como ADME) de los fármacos en un paciente ^[6]. En el caso de la vancomicina y los fármacos que son administrados de forma endovenosa, no requieren el proceso de absorción porque ingresan directamente a la circulación sistémica, desde donde se distribuyen a diferentes órganos y tejidos, en algunos de los cuales sufren procesos de biotransformación (metabolismo) dando lugar a compuestos más hidrofílicos y fáciles de eliminar ^[2].

La disciplina que analiza estos conceptos farmacocinéticos y los relaciona con las características de los pacientes es llamada Farmacocinética Clínica, y tiene por objetivo diseñar esquemas de dosificación que optimicen al máximo la respuesta terapéutica y reduzcan al mínimo la posibilidad de que se genere una reacción adversa al medicamento ^[7]. Los parámetros más relevantes analizados por esta disciplina son:

- Volumen de distribución (Vd): es un volumen aparente o hipotético, ya que representa el volumen de fluido en que debería estar contenida la dosis total del fármaco administrada para alcanzar una concentración dada ^[2].
- Clearance (Cl): es una cuantificación de las pérdidas irreversibles de fármaco, ya sea por metabolismo o eliminación ^[2].
- Vida media de eliminación ($t_{1/2}$): es el tiempo requerido para que la concentración plasmática del fármaco se reduzca a la mitad ^[2].
- Unión a proteínas plasmáticas: es la proporción del fármaco que se une a proteínas plasmáticas para ser transportado por el torrente sanguíneo. Las principales proteínas son albúmina y α 1-glicoproteína ^[2].
- Concentración máxima o peak ($C_{máx}$): es la concentración plasmática máxima alcanzada después de una dosis de fármaco ^[2].
- Área bajo la curva (AUC_{0-24}): es el área total bajo la curva concentración tiempo descrita por un fármaco, en un periodo de 24 horas ^[2].

Además de estos parámetros, se debe considerar que cuando un fármaco es administrado a un paciente, el organismo actúa como si se tratara de uno o una serie de compartimentos en donde ocurre el proceso de distribución ^[2,8].

Parámetros farmacocinéticos de vancomicina.

A partir de diversos estudios se han establecido ciertos rangos o valores que permiten conocer de manera más concreta el comportamiento de la vancomicina, y se ha observado que luego de una infusión en pacientes con función renal normal, la fase de distribución alfa tiene una duración de 30 minutos a 1 hora, y el tiempo de vida media en la fase de eliminación beta varía de 6 a 12 horas ^[9]. La eliminación es principalmente por vía renal a través de filtración glomerular, recuperándose alrededor del 80-90% de la vancomicina inalterada en la orina en las primeras 24 horas luego de una dosis única ^[10]. En cuanto a la unión a proteínas plasmáticas, esta es variable, y se ha definido que se encuentra en un rango de 10-82% (con un promedio de 50-55%) ^[11]. El volumen de distribución total se ha descrito entre 0,4 – 1

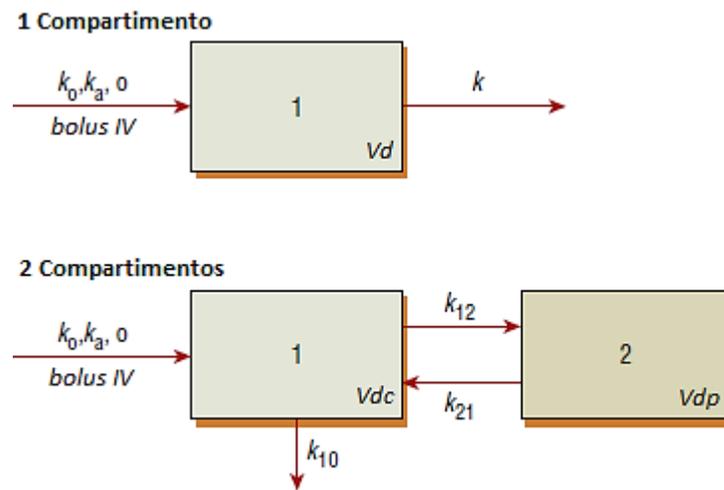
L/Kg, aunque dependiendo de la condición fisiopatológica del paciente estos parámetros pueden variar dramáticamente ^[12].

Modelos compartimentales y comportamiento de vancomicina.

El comportamiento que muestran muchos fármacos en cuanto a la concentración sérica a lo largo del tiempo puede ser descrito por un modelo monocompartimental (Figura II), en donde se representa al cuerpo como un gran contenedor en el cual la distribución del fármaco entre la sangre y los tejidos ocurre instantáneamente. El fármaco ingresa al compartimento mediante infusión (k_0), absorción (k_a), o un bolus intravenoso (IV); se distribuye inmediatamente en un volumen de distribución (V_d); y es removido por diferentes vías a razón de una constante de eliminación (k) ^[6,7].

Hay otros fármacos, como la vancomicina, cuyo comportamiento es mejor descrito por un modelo bicompartimental (Figura II), en donde el cuerpo es representado por dos compartimentos: uno central (1) con un volumen de distribución central (V_{dc}), compuesto principalmente por la sangre y órganos bien perfundidos (riñón, hígado, pulmones), en donde el fármaco es administrado; y un compartimento periférico (2), compuesto principalmente por tejidos poco perfundidos (músculo, tejido adiposo, hueso), en donde el fármaco se distribuye en un volumen de distribución periférico (V_{dp}) ^[1]. Las constantes k_{12} y k_{21} representan la velocidad a la que el fármaco se transfiere entre los compartimentos, y k_{10} representa la velocidad a la cual es eliminado del cuerpo, proceso que ocurre desde el compartimento central ^[7,8].

Figura II: Modelos farmacocinéticos mono y bicompartimental [6].

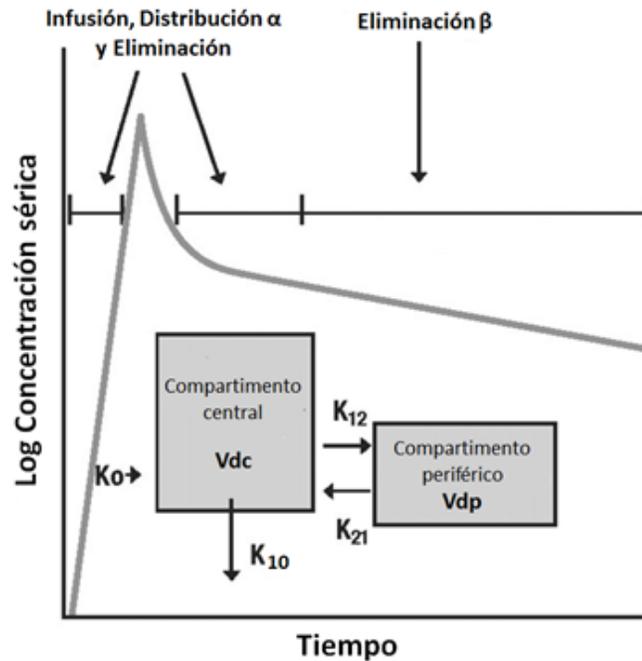


Bolus IV: Bolus Intravenoso. **k₀**: Constante de infusión. **k_a**: Constante de absorción. **k**: constante de eliminación en modelo de 1 compartimento. **k₁₂**: constante de velocidad de transferencia del compartimento central al periférico. **k₂₁**: constante de velocidad de transferencia del compartimento periférico al central. **k₁₀**: constante de eliminación en modelo de 2 compartimentos. **Vd**: Volumen de distribución. **Vdc**: Volumen de distribución central. **Vdp**: Volumen de distribución periférico. Modificado de: DiPiro JT, Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 8th ed, McGraw-Hill Medical, Nueva York, Estados Unidos de América, cap. 8, 2011.

La diferencia de un modelo u otro, se ve reflejado en la curva concentración versus tiempo que describen los fármacos. En aquellos que siguen un modelo monocompartimental, la distribución ocurre instantáneamente después de la administración de un bolus IV, y luego la concentración declina en línea recta. Por otra parte y como se muestra en la Figura III, en el caso de la vancomicina y los fármacos que siguen un modelo bicompartimental, se puede observar que inmediatamente después de la administración, la concentración declina rápidamente. Esta porción de la curva es conocida como la fase de distribución, en donde el fármaco se distribuye entre la sangre y los tejidos, y es removida del cuerpo vía metabolismo y eliminación renal. Después, tiene lugar la fase de eliminación en donde la concentración declina más lentamente, reflejando que el fármaco está siendo principalmente removido del cuerpo. El punto de inflexión representa el

momento en que se alcanza el equilibrio entre la cantidad de fármaco que pasa del compartimento central al periférico y viceversa, y la concentración en ese punto es llamada concentración sérica post (C_p) [7].

Figura III: Curva concentración vs tiempo de un fármaco con comportamiento bicompartimental [1].



k_0 : constante de infusión. k_{12} : constante de velocidad de transferencia del compartimento central al periférico. k_{21} : constante de velocidad de transferencia del compartimento periférico al central. k_{10} : constante de eliminación. V_{dc} : Volumen de distribución central. V_{dp} : Volumen de distribución periférico.

Modificado de: Rybak MJ, The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin, Clinical Infectious Diseases, 2006.

Las distintas fases mencionadas, son regidas por distintas constantes de eliminación que involucran los principales parámetros farmacocinéticos (Figura III), siendo la fase de distribución regida por una constante alfa (α), y la fase de eliminación regida por una constante beta (β) [1].

Parámetros farmacocinéticos de vancomicina.

A partir de diversos estudios se han establecido ciertos rangos o valores que permiten conocer de manera más concreta el comportamiento de la vancomicina, y se ha observado que luego de una infusión en pacientes con función renal normal, la fase de distribución alfa tiene una duración de 30 minutos a 1 hora, y el tiempo de vida media en la fase de eliminación beta varía de 6 a 12 horas ^[62, 63]. La eliminación es principalmente por vía renal a través de filtración glomerular, recuperándose alrededor del 80-90% de la vancomicina inalterada en la orina en las primeras 24 horas luego de una dosis única ^[10]. En cuanto a la unión a proteínas plasmáticas, esta es variable, y se ha definido que se encuentra en un rango de 10-82% (con un promedio de 50-55%) ^[11]. El volumen de distribución total se ha descrito entre 0,4 – 1 L/Kg, aunque dependiendo de la condición fisiopatológica del paciente estos parámetros pueden variar dramáticamente ^[1,12].

Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico de vancomicina.

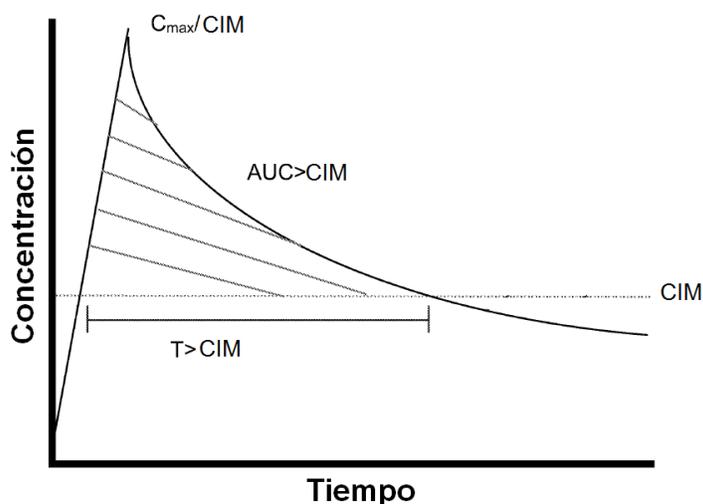
La actividad de la vancomicina dependerá de diversos factores, pero al igual que para el resto de los antimicrobianos, es esencial conocer su farmacocinética y su farmacodinamia, ya que a partir de la integración de estos conceptos se obtienen modelos Farmacocinéticos/Farmacodinámicos (PK/PD, por sus siglas en inglés) que actualmente son considerados como predictores de la eficacia terapéutica ^[17,18].

Como se muestra en el Figura IV, los modelos PK/PD son:

- T>CIM: que es el porcentaje acumulativo de tiempo, durante un periodo de 24 horas en el estado de equilibrio (estado en que la cantidad de fármaco administrado es igual a la cantidad de fármaco eliminado), en que la concentración de la fracción libre del antimicrobiano excede la CIM ^[15,19].
- C_{máx}/CIM: que es una medida de cuantas veces la concentración plasmática o sérica máxima del antimicrobiano excede la CIM ^[15,19].
- AUC/CIM: que es el área bajo la curva concentración/tiempo durante 24 horas (a menos que se indique otro periodo de tiempo) en el estado de equilibrio, dividida por la CIM ^[15,19].

La utilidad práctica de conocer cual modelo PK/PD es el mejor predictor de la actividad de un antimicrobiano o de una familia de antimicrobianos, es que permite establecer un régimen posológico adecuado para tener mayores probabilidades de lograr el éxito terapéutico con el menor riesgo de toxicidad posible para el paciente, además de disminuir el riesgo de que el patógeno pueda desarrollar resistencia ^[10,20]. Por estas razones se desarrollaron estudios *in vitro*, en modelos animales y algunos estudios en humanos a partir de los cuales se demostró que el modelo AUC/CIM es el mejor predictor de la actividad de vancomicina ^[21,22].

Figura IV: Modelos Farmacocinéticos/Farmacodinámicos de antimicrobianos ^[17].



AUC: Área Under the Curve (Área bajo la curva). **C_{máx}:** Concentración máxima. **T:** Tiempo.
CIM: Concentración inhibitoria mínima.

Modificado de: McKinnon PS, Davis SL, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues in the Treatment of Bacterial Infectious Diseases, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2004.

Cambios farmacocinéticos en el paciente crítico que afectan el comportamiento de la vancomicina.

Un gran número de cambios fisiopatológicos pueden ocurrir en los pacientes críticos, por lo tanto, el conocimiento de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos es esencial para seleccionar un régimen de dosificación adecuado ^[12]. Así, las principales alteraciones que se han descrito son:

- Hipoalbuminemia: es común que se presente en los pacientes críticos, y afecta principalmente a aquellos antimicrobianos que tienen una alta unión a proteínas plasmáticas en donde se puede ver aumentado el Vd y el Cl ^[12]. Se ha observado que el $t_{1/2}$ de vancomicina puede incrementarse en los adultos mayores con hipoalbuminemia severa ^[13].
- Cambios en el volumen de distribución: las alteraciones del endotelio vascular resultan en una mala distribución del flujo sanguíneo, daño endotelial e incremento de la permeabilidad capilar, provocando una extravasación de fluidos desde el compartimento intravascular al intersticial. El resultado final es la acumulación de grandes volúmenes en el intersticio (llamado “tercer espacio”), y trae como consecuencia el aumento del Vd de los antimicrobianos hidrofílicos como la vancomicina. Otras condiciones que también incrementan el Vd de los fármacos hidrofílicos son la ventilación mecánica, hipoalbuminemia (aumento de la fuga capilar), circuitos extracorpóreos, drenajes postquirúrgicos, el aporte de fluidos y las quemaduras significativas ^[12,13].
- Cambios en el clearance: los pacientes críticos pueden presentar hipotensión debido a diversos factores, lo cual lleva al manejo con aporte de fluidos y drogas vasoactivas que incrementan el gasto cardiaco, y por ende, el Cl. Por otra parte, puede verse disminuido por algunas condiciones, como por ejemplo el uso de ventilación mecánica ^[14]. Las disfunciones de los órganos también pueden afectar el Cl, es así como se ha observado que en presencia de disfunciones significativas o síndrome de disfunción orgánica múltiple, hay una disminución del Cl por una disminución en la perfusión, la cual puede verse agravada cuando se presenta disfunción renal o hepática ^[14,15,16].
- Penetración en tejidos: se encuentra disminuida en los pacientes que cursan con procesos sépticos, pero esta disminución es mucho más marcada en aquellos pacientes que presentan shock, posiblemente entre 5-10 veces menor que en personas sanas ^[14,15,16].

Objetivo de AUC/CIM y niveles valle óptimos para vancomicina.

Una vez establecido el modelo PK/PD para vancomicina, se llevaron a cabo estudios para intentar establecer qué valor de AUC/CIM era el más óptimo, y en un estudio de Moise-Broder *et al* ^[23] se observó que un valor AUC/CIM ≥ 400 estaría relacionado con resultados exitosos en pacientes con neumonía asociada a *S. aureus*. En un principio, se consideró que ese valor era sólo válido para pacientes con infecciones del tracto respiratorio bajo, pero se ha observado que en los tratamientos con vancomicina para bacteremia, osteomielitis y endocarditis donde se obtienen valores de AUC/CIM < 400 existe una baja erradicación de la infección, una mayor duración de los tratamientos y una tasa de mortalidad más elevada ^[24,25]. Por lo tanto, se ha considerado como óptimo alcanzar valores AUC/CIM ≥ 400 , siendo esta una recomendación de diversas guías y consensos ^[26,27].

Si bien el parámetro AUC/CIM es el mejor predictor de la efectividad de vancomicina, su determinación presenta dificultades tanto prácticas como económicas, debido a que se requiere la medición de múltiples concentraciones séricas para realizar el cálculo del área bajo la curva, de esta forma, el monitoreo de las concentraciones séricas valle, es decir, la concentración existente inmediatamente antes de una próxima dosis, se ha considerado como un complemento del parámetro AUC/CIM, y el método más práctico para monitorizar la vancomicina ^[26,28].

El nivel óptimo para la concentración sérica valle ha sido definido como ≥ 10 mcg/mL, y para patógenos con CIM entre 1-1,5 mcg/mL o infecciones complicadas (endocarditis, osteomielitis, meningitis y neumonía nosocomial), la concentración valle debe estar entre 15 y 20 mcg/mL ^[26]. Niveles bajo 10 mcg/mL están asociados con generación de resistencia y niveles sobre 20 mcg/mL han sido asociados con efectos tóxicos, principalmente nefrotoxicidad, la cual fue descrita con mayor frecuencia cuando comenzó a utilizarse como antibiótico la vancomicina, por el alto porcentaje de impurezas en las preparaciones, y cuando se usa de manera concomitante con otros nefrotóxicos ^[26,29,30].

También se han asociado niveles valles elevados con ocurrencia de

ototoxicidad, lo cual es controversial por no estar claramente demostrada. Sin embargo, en el estudio de Forouzeshe *et al* ^[31] se encontró que existe riesgo de ototoxicidad especialmente en pacientes mayores de 53 años, aunque los mismos autores concluyen que deberían realizarse más estudios prospectivos que entreguen evidencia más sólida.

Dosificación de vancomicina.

En cuanto a la dosificación de vancomicina, usualmente se realiza el cálculo en base al peso corporal real del paciente, usando como esquema estándar 15 mg/Kg o 1g cada 12 horas, lo que puede ser ajustado según la función renal del paciente siguiendo las recomendaciones de algunas guías de uso habitual ^[32].

Actualmente la administración de vancomicina se hace mediante infusiones intermitentes, ya que no se ha demostrado superioridad clínica de otra forma de administración, sea esta infusión prolongada o continua ^[33,34]. Además, cabe mencionar la importancia de administrar las infusiones de vancomicina en un tiempo adecuado, ya que si se administra muy rápidamente (dosis > 500 mg en un tiempo ≤ 30 minutos) se podría generar una reacción adversa conocida como “Síndrome de Hombre Rojo”, que está asociada a liberación de histamina y se manifiesta como hormigueo y enrojecimiento de la cara, cuello y parte superior del torso ^[28].

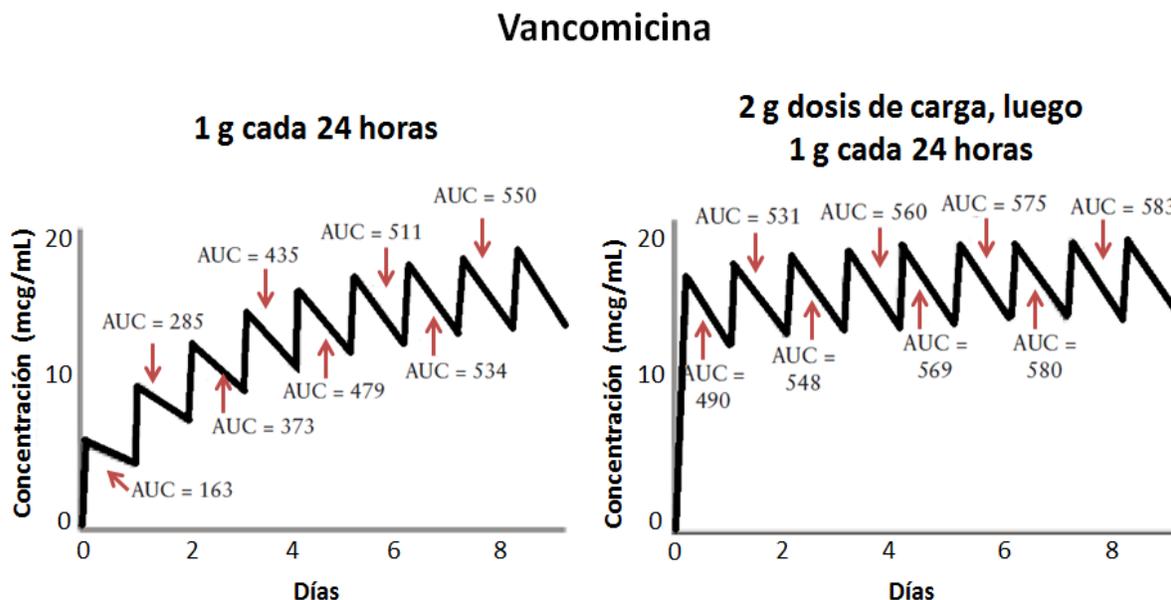
Al utilizar los esquemas terapéuticos anteriormente descritos, se considera que se obtienen concentraciones óptimas y AUC adecuados antes de la cuarta o quinta dosis, lo cual generalmente coincide con el momento en que se alcanza el estado de equilibrio o *Steady-State* (SS), y corresponde al segundo o tercer día en pacientes con función renal normal ^[26,28]. Sin embargo, en los pacientes críticos, quienes muchas veces pueden presentar disfunción renal, el $t_{1/2}$ de vancomicina se incrementa y se deben modificar los intervalos de administración, por lo que pasarán varios días antes de alcanzar el SS. Lo anterior supone una problemática muy delicada, ya que en este tipo de pacientes, donde cada día que pasan sin un tratamiento adecuado puede marcar la diferencia en cuanto a su recuperación y pronóstico, es de vital importancia obtener un AUC/CIM y concentraciones séricas

óptimas rápidamente [25,35]. En este contexto, aparece como una buena alternativa el uso de dosis de carga de vancomicina [43].

Dosis de carga de vancomicina.

Esta estrategia de dosificación inicial de vancomicina permite lograr concentraciones séricas y AUC adecuados desde el primer día de tratamiento (Figura V), evitando así la aparición de resistencia, falla terapéutica y logrando obtener una respuesta clínica más rápidamente [3,26,27,28,36,52].

Figura V: Representación del efecto sobre la concentración sérica y el área bajo la curva en el inicio de la terapia con la administración de dosis de carga de vancomicina [3].



mcg: microgramos. **mL:** mililitros. **g:** gramos. **AUC:** Area under the curve (Área bajo la curva).

Modificado de: DeRyke CA, Alexander DP, Optimizing Vancomycin Dosing Through Pharmacodynamic Assessment Targeting Area Under the Concentration-Time Curve/Minimum Inhibitory Concentration, Hospital Pharmacy, 2009.

Inicialmente, el uso de dosis de carga fue una estrategia poco considerada por los equipos médicos, lo cual pudo deberse probablemente al desconocimiento de sus beneficios o al temor de que se generaran efectos adversos o tóxicos en los pacientes por las elevadas dosis utilizadas, sin embargo su uso ha ido en aumento y

se ha convertido en una estrategia propuesta por diversas guías y consensos. [22,27,28] No obstante, continúa siendo una práctica clínica que no es extensamente utilizada. Las recomendaciones para la administración de la dosis de carga de vancomicina se basan principalmente en el peso real de los pacientes, y usualmente se utiliza como estándar administrar dosis de 25-30 mg/Kg [22,28,32,52].

Se sabe que al utilizar los habituales esquemas e intervalos de dosificación, como se administran la gran mayoría de los medicamentos, se logran alcanzar concentraciones óptimas luego de la cuarta o quinta vida media del fármaco, no obstante en el paciente crítico cada hora y día que pasa sin un tratamiento efectivo puede marcar la diferencia en cuanto a la recuperación y pronóstico en este tipo de paciente [1,14,52].

También debemos considerar que los pacientes críticos se caracterizan por la presencia de diversos factores que pueden alterar la cinética de este fármaco, como el aumento del volumen de distribución y de su aclaramiento, lo que puede llevar a que no se alcance el nivel objetivo a partir de las dosis administradas [1,44].

Medición de niveles séricos y monitoreo terapéutico de vancomicina.

El objetivo del monitoreo terapéutico de antimicrobianos, y en este caso en específico, de la vancomicina, tiene por objetivo principal limitar los efectos adversos y aumentar su efectividad [37,38].

La monitorización terapéutica no se puede realizar a todos los pacientes que reciben vancomicina, y se han establecido los siguientes criterios para monitorizar [28,37,45].

- Pacientes que reciben altas dosis (para alcanzar concentraciones séricas entre 15-20 mcg/mL).
- Pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad (que reciban otros medicamentos nefrotóxicos de manera concomitante).
- Pacientes con función renal inestable o deteriorada.
- Pacientes que reciban terapias prolongadas (más de 3 a 5 días).

- Pacientes críticos que presenten sepsis grave o shock séptico, variaciones del volumen de distribución (por hipoalbuminemia, fluidoterapia agresiva, nutrición parenteral, etc), y los que presenten mala evolución clínica.

Para monitorear vancomicina, como se ha mencionado anteriormente, se mide la concentración sérica valle, y es sumamente importante que esta medición se realice de manera correcta para que el resultado sea válido, para lo cual se deben seguir algunas recomendaciones, dentro de las que destacan ^[37]:

- Realizar la medición en el estado de equilibrio o *steady-state* (SS).
- La extracción de sangre debe realizarse entre 0,5 a 1 hora antes de la próxima dosis. En los pacientes que reciban hemodiálisis, la muestra debería extraerse entre 3-4 horas después de terminada la sesión, para asegurarse de que ha ocurrido la redistribución.

Problemática actual, relevancia del tema.

A partir de estos antecedentes, se deduce que se hace necesaria la evaluación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina y de la estrategia de administrar una dosis carga endovenosa inicial de este antibiótico en los pacientes críticamente enfermos con el fin de alcanzar concentraciones terapéuticas lo antes posible, así evitar la aparición de resistencia, evitar falla terapéutica y alcanzar una respuesta clínica más eficientemente ^[39,40].

El uso de la dosis de carga es una buena estrategia que puede ser considerada por los equipos médicos sobre todo en unidades de cuidados intensivo, donde los beneficios de esta práctica pueden estar por sobre los efectos adversos o tóxicos que se puedan presentar al utilizar dosis mayores a las habituales ^[28, 52].

No obstante, continúa siendo una práctica clínica que no es extensamente utilizada y que en la práctica ha demostrado beneficios en la optimización de un tratamiento antimicrobiano ya que al incorporar esta forma de dosificación se logra alcanzar las concentraciones terapéuticamente efectivas al inicio de un tratamiento,

minimizando así el fracaso terapéutico o desenlaces negativos en la recuperación y pronóstico del paciente críticamente enfermo ^[3].

La optimización de la terapia farmacológica en la unidad de cuidados intensivos posee una relevancia de gran importancia, ya que repercute en la evolución clínica y la morbi-mortalidad del paciente críticamente enfermo. De igual manera, este tipo de prácticas poseen un impacto desde el punto de vista costo-efectividad, lo que apoya el mejoramiento de los procesos de gestión y optimización de los recursos ^[41].

Además, la vancomicina es uno de los antibióticos más utilizados en los sistemas de salud a nivel mundial, y de acuerdo a un estudio del año 2005 que incluyó a 29 hospitales, Chile no es la excepción ^[42].

En las unidades de paciente crítico es frecuente la utilización de vancomicina, ya sea para tratamientos dirigidos contra patógenos sensibles aislados, y en mayor medida, de forma empírica, ya que forma parte del esquema antimicrobiano para inicio empírico ante sospecha de infección asociada a la atención de salud. Debido a esto y al carácter crítico de los pacientes, es de vital importancia que el tratamiento con vancomicina sea eficaz desde el primer día, objetivo que podría cumplirse si se considera la utilización de la dosis de carga y mantención de manera individualizada para este medicamento ^[43,44].

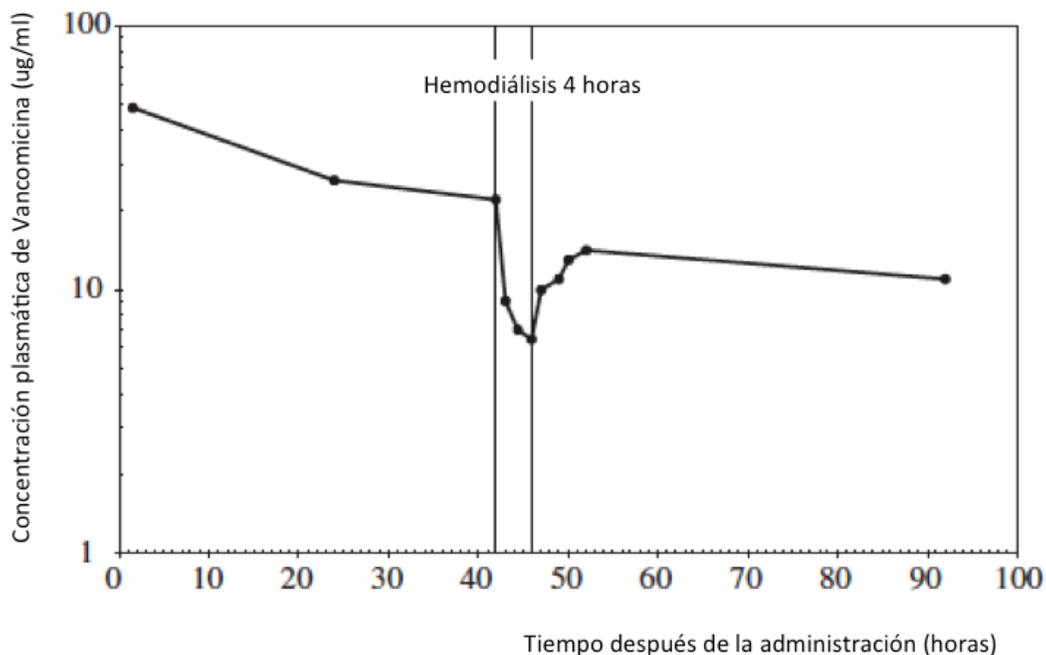
Es importante destacar que en los pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal, dada su condición especial y la necesidad de un procedimiento dialítico en particular, se hace muy complicado predecir y/o realizar un ajuste de dosificación con el fin de alcanzar concentraciones plasmáticas de vancomicina de manera segura y efectiva ^[47,48,49].

Dentro de las variables farmacocinéticas que se deben tener en cuenta, existe una fase prolongada de distribución y otra de redistribución, así como también un efecto rebote tras la finalización de una hemodiálisis de acuerdo al peso del paciente, volumen de distribución del medicamento, función renal residual y el aclaramiento no renal (Figura VI). Los clínicos deben siempre considerar estas variables específicas en el paciente, tanto al momento de la administración del medicamento, como

cuando se realiza la toma de muestra en plasma para un nivel plasmático de fármaco. Por último, se deben conocer los aspectos técnicos del tipo de hemodiálisis cuando se utiliza un régimen de dosificación individualizado y una monitorización terapéutica por cada paciente con enfermedad renal en estadio terminal luego de ser sometidos a hemodiálisis, ya que sólo de esta manera se pueden alcanzar concentraciones plasmáticas de vancomicina que aseguren un tratamiento anti-infeccioso los más correcto posible [49,50,53,54].

En el caso de una diálisis de alto flujo, está descrito que al menos el 30% de vancomicina es retirada por este procedimiento. La redistribución de vancomicina en los sitios de unión a proteínas plasmáticas, se produce luego de algunas horas. Por lo tanto, en pacientes con hemodiálisis, el tratamiento debería ser siempre monitorizado con niveles plasmáticos (Figura VI) [50].

Figura VI: Perfil farmacocinético de vancomicina durante la hemodiálisis: evidencia de redistribución y efecto rebote de las concentraciones plasmáticas del fármaco una vez finalizada la sesión [50].



Modificado de: Vincent Launay-Vacher, Hassane Izzedine, Lucile Mercadal and Gilbert Deray; Clinical review: Use of vancomycin in haemodialysis patients. *Critical Care* 2002, 6 (4): 313-316.

Finalmente, el tratamiento con vancomicina se utiliza ampliamente en muchos pacientes con deterioro de su función renal y en estos casos la medición de niveles plasmáticos del fármaco deben ser monitoreado minuciosamente por cada paciente. De esta manera evita toxicidad, obtener concentraciones plasmáticas subterapéuticas y en particular evitar aún más la resistencia a los antibióticos glicopéptidos^[47, 49, 50].

Modelo farmacocinético para cálculo de niveles plasmáticos de vancomicina.

Existen diferentes programas de simulación farmacocinética que permiten predecir concentraciones plasmáticas de un medicamento en el paciente ^[45,53].

Uno de estos programas es ANTIBIOTIC KINETICS®, disponible en la página web: <http://www.rxkinetics.net/>, donde a través de la aplicación conceptual de un modelo teórico (poblacional) y parámetros clínicos de un paciente en particular, permite predecir concentraciones plasmáticas que pueden ser alcanzadas mediante la sugerencia previa de un régimen de dosificación para un antibiótico en particular, en este caso, para vancomicina ^[46].

Este programa realiza la dosificación de vancomicina considerando las variables farmacocinética del medicamento y las del paciente, estableciendo valores de niveles plasmáticos y entregando una representación gráfica a través de una curva de concentración versus tiempo. Además, existe una versión premium del programa que permite el ajuste bayesiano cuando se cuenta con un nivel plasmático real del paciente ^[45, 46].

Es importante destacar que cuando se administra por vía intravenosa durante 60 minutos, la vancomicina sigue un modelo farmacocinético de 2 compartimentos; α (distribución) y β (eliminación). La fase α (distribución) es relativamente larga, con un promedio de dos horas. Esto tiene implicaciones importantes para la toma de muestras del nivel sérico pico (máximo). Si el nivel pico se extrae durante la fase de distribución, no se puede utilizar para el análisis del modelo de un solo compartimiento ^[46].

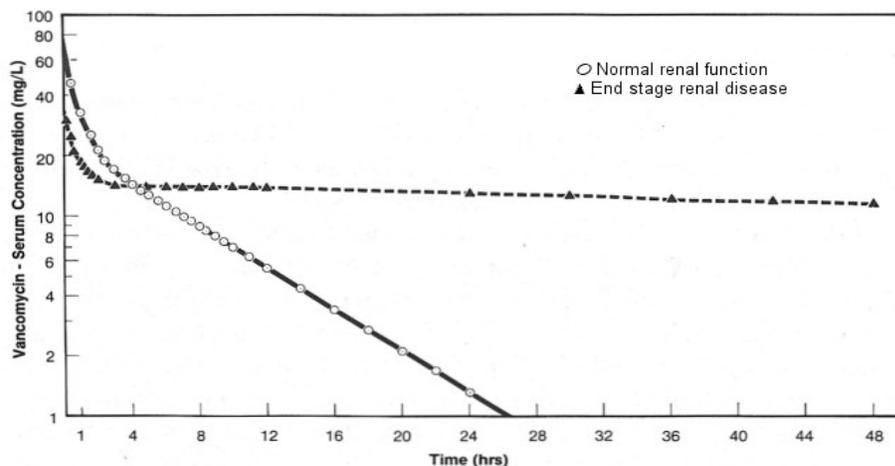
En comparación a otros antibióticos, la variabilidad en el volumen de distribución de la vancomicina es extrema. La gran variabilidad entre pacientes ha sido reportada en varios estudios. El promedio de Volumen Distribución (Vd) también varía ampliamente en la literatura y no parece haber ninguna característica clínica fácilmente identificable para explicar esta variabilidad. A diferencia de los aminoglucósidos, la variabilidad en la vancomicina con respecto a su Vd parece ser completamente impredecible. Los pacientes obesos presentan otro enigma, algunos especialistas recomiendan usar el peso corporal magro (ideal), sin embargo otros prefieren el peso corporal total (real) ^[38,46].

La vancomicina se elimina principalmente mediante filtración glomerular. Todos los estudios han demostrado una fuerte correlación entre el aclaramiento de vancomicina y el aclaramiento de creatinina, sin embargo, hay una variabilidad significativa en el componente de aclaramiento no renal. Esta imprevisibilidad es particularmente evidente en los pacientes con insuficiencia renal que son más dependientes de aclaramiento no renal. Por lo tanto, se requiere precaución extra cuando se estime el aclaramiento en pacientes con una marcada disminución de la función renal ^[28, 46].

Los datos recientes han demostrado que el tratamiento prolongado con vancomicina (> 10 días) puede resultar en una disminución en el aclaramiento de drogas a pesar de la función renal estable. Teniendo en cuenta este riesgo de disminución de la eliminación, control estricto de los niveles séricos es recomendable incluso en pacientes con función renal normal y estable ^[42].

Dada la variabilidad de Vd y el aclaramiento visto con vancomicina, las dosis estándar son susceptibles de ser asociados con un grado significativo de variabilidad en las concentraciones séricas. Independientemente del modelo farmacocinético utilizado para evaluar los perfiles de tiempo de concentración sérica, la vida media de eliminación terminal de la vancomicina es prolongado y el aclaramiento corporal total se reduce en pacientes con insuficiencia renal (Figura VII) ^[1, 46].

Figura VII: Aclaramiento de vancomicina en pacientes con función renal normal y enfermedad renal en estadio terminal.



La relación impredecible entre los niveles en suero resultantes después de la dosis de vancomicina, ha impulsado el desarrollo de una amplia variedad de métodos de dosificación. La modificación de la dosificación de vancomicina es una preocupación importante en el paciente con insuficiencia renal. En los pacientes con hemodiálisis se sugiere extender el intervalo de dosificación, sin embargo en la diálisis peritoneal es más controversial. Actualmente se ha demostrado que la vancomicina es retirada más ampliamente por diálisis peritoneal que por hemodiálisis, es por eso que su dosificación en pacientes con esta condición (peritoneodiálisis) cobra real importancia [45, 48, 65].

Para la evaluación de los datos del nivel sérico, los métodos que incorporan principios bayesianos parecen entregar un mejor rendimiento predictivo global en comparación con los métodos tradicionales de ajuste de la dosis de vancomicina. El enfoque bayesiano combina tanto los datos poblacionales como la información específica del paciente (datos a nivel de suero plasmático) para predecir los requerimientos de dosificación [45, 46].

El modelo farmacocinético más ampliamente utilizado por los médicos ha sido de un compartimiento. Debido a que la vancomicina exhibe un perfil farmacocinético de múltiples compartimientos, la aplicación clínica del modelo de un compartimiento

requiere muestras de suero posteriores a la distribución que a menudo son difíciles de obtener con precisión ^[46].

Existe una considerable controversia relativa de los niveles máximos. Menos polémico son las recomendaciones para los niveles valle. Debido a la farmacodinamia de la vancomicina, los niveles valle deben permanecer encima de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) para una actividad anti-bacteriana continua ^[28].

Para las infecciones graves, como bacteremias, endocarditis infecciosa, osteomielitis, meningitis, neumonía, infecciones graves de piel y partes blandas (por ejemplo, fasciitis necrotizante) por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SARM), se recomiendan las concentraciones mínimas de vancomicina de 15 a 20 mcg/ml. Para las infecciones menos graves, como infecciones de piel y tejido, se recomiendan las concentraciones mínimas de 10 a 15 mcg/ml ^[28, 46].

La muestra debe ser obtenida a justo antes de la siguiente dosis. La mayoría de los expertos están de acuerdo en que las muestras de los picos se obtienen más apropiadamente 15 a 30 minutos después de la infusión en lugar de 1-2 horas después, ya que los picos dibujadas después subestiman sustancialmente los verdaderos niveles máximos alcanzados inmediatamente después de la infusión ^[28].

La farmacocinética de vancomicina es muy variable, ya que es una droga difícil de modelar empíricamente, es por eso que reviste un gran desafío el poder realizar un ajuste de dosificación en la práctica clínica considerando además que es un fármaco ampliamente utilizado en pacientes hospitalizados ^[28, 46].

Una dosis de carga inicial, antes de la medición del nivel sérico, se basa únicamente en un modelo poblacional. Como se mencionó anteriormente, el modelo farmacocinético suministrado con el programa ANTIBIOTIC KINETICS® puede ser editado y también se pueden aplicar múltiples modelos para la misma droga, así reflejar diferentes modelos poblacionales de pacientes ^[46].

Hay una advertencia importante a considerar cuando se utiliza un modelo de vancomicina de 1 compartimiento. Debido a que la fase de distribución es más larga, el tiempo de muestreo pico tiene que ser siempre considerado. Si se utiliza el modelo

de 1 compartimento, el nivel pico debe elaborarse después de la fase de distribución, que es al menos una hora después de finalizada la infusión. Sin embargo, es importante destacar que el valor real y útil a considerar en una medición para vancomicina sigue siendo el nivel plasmático valle (mínimo) ^[46].

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales del programa ANTIBIOTIC KINETICS®, son los cuales definen el comportamiento farmacocinético típico de un fármaco en un gran número de pacientes. Desde los primeros trabajos, cada vez se ha hecho más evidente que el conocimiento de los parámetros farmacocinéticos medios, es insuficiente para determinar la dosis apropiada en un paciente individual. Es también importante conocer la magnitud de la variabilidad interindividual en la cinética de población de los pacientes. Por lo tanto, el análisis de los parámetros farmacocinéticos, deberá proporcionar no sólo los parámetros individuales, sino que también las características de la población (medias y varianzas) de dichos parámetros ^[46, 64].

Un buen modelo de población es importante, no sólo para poder aplicar de manera efectiva el método bayesiano y para predecir las concentraciones séricas de los pacientes, sino también para poder elaborar regímenes de dosificación en los que no se posee información previa sobre los parámetros farmacocinéticos individuales, por lo que se debe recurrir al conocimiento poblacional. Por estas dos razones el estudio farmacocinético poblacional cobra cada vez más importancia en el medio hospitalario. Los parámetros poblacionales de un modelo de población se dividen en parámetros de efectos fijos y parámetros de efectos aleatorios. Los parámetros de efecto fijo cuantifican los valores medios de los parámetros farmacocinéticos, incluyendo la relación media entre las características individuales del paciente y sus parámetros farmacocinéticos. Los parámetros de efecto aleatorio cuantifican la magnitud típica de la variabilidad cinética interindividual y la magnitud típica de la variabilidad residual como resultado de la variabilidad aleatoria intraindividual, errores de la técnica analítica, en la extracción de la muestra, así como el valor intrínseco asociado a la elección de un modelo compartimental sea del orden que sea (inexactitud del modelo). Las características de población incluyen los valores medios

de los parámetros, la relación cuantitativa con las características fisiológicas del individuo (ej. peso corporal, función hepática, renal o cardíaca, etc.) y su variabilidad entre la población de pacientes. Estos tres aspectos de la distribución de los parámetros farmacocinéticos son fundamentales para el diseño de regímenes de dosificación en un paciente concreto ^[45, 46, 64].

De acuerdo a los antecedentes anteriormente descritos, la presente tesis planteó la hipótesis de trabajo que a continuación se detalla:

IV. HIPÓTESIS

La individualización de un régimen posológico en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivo, permitirá optimizar el tratamiento farmacológico de vancomicina, ofreciendo mayor éxito terapéutico, seguridad al paciente, y minimizar los riesgos de generar resistencia antibiótica por presión selectiva de microorganismo susceptibles. Todo esto, considerando el impacto que se genera desde el punto de vista costo-beneficio en la atención en salud por el uso inadecuado de la terapia antimicrobiana.

V. OBJETIVO GENERAL

Implementar y evaluar la práctica de un régimen de dosificación de manera individualizada, utilizando la dosis de carga y mantención de vancomicina, con la finalidad de optimizar de manera segura y eficaz la antibioticoterapia del paciente crítico.

VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estandarizar el uso de un programa farmacocinético, ANTIBIOTIC KINETICS®, como herramienta de simulación para realizar el cálculo de dosis de carga y mantención con vancomicina, validado posteriormente con niveles séricos.
2. Implementar un régimen de dosificación con vancomicina, dentro de la práctica clínica habitual por parte del médico tratante, de manera individualizada por cada paciente críticamente enfermo.
3. Instaurar un régimen posológico con vancomicina que pueda contribuir a optimizar la farmacoterapia del paciente crítico, ofreciendo un tratamiento seguro y eficaz, minimizando la posibilidad de generar resistencia intrahospitalaria por presión antibiótica y así evitar el riesgo de fracaso terapéutico por dosis inadecuadas.
4. Evaluar si existe relación de riesgo mayor para los pacientes con un régimen de dosificación individualizado a través de un modelo farmacocinético poblacional, considerando las dosis convencionales de vancomicina que reciben los pacientes críticamente enfermos.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

El diseño de este estudio es de tipo cuantitativo descriptivo.

Lugar de ejecución y muestra.

Este trabajo tuvo la autorización de la jefatura directa del Centro de Responsabilidad y se realizó en dependencias de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA) durante un período de 8 meses que comprendió el estudio, entre los meses de Mayo y Diciembre del año

2015, inclusive.

Cabe señalar que la UCI del HCSBA, cuenta con 8 camas tipo box individuales para el manejo de pacientes críticamente enfermos.

El número de individuos incluidos en este estudio, durante este período, fue de 51 pacientes. Todos ellos cumplieron con los criterios de inclusión que exigía este trabajo.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Magíster en Farmacología de la Facultad de Medicina – Escuela de Postgrado, Universidad de Chile con fecha 07 Mayo 2015 (Anexo I).

De igual manera, tuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina – Universidad de Chile (Anexo II) y del Comité de Ética y Científico del Servicio de Salud Metropolitano Central (SSMC) (Anexo III).

Selección de pacientes.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que reciban tratamiento empírico o dirigido con vancomicina por vía intravenosa entre Mayo y Diciembre del 2015, de acuerdo a la prescripción médica.
- Pacientes en que se pueda realizar medición adecuada de niveles séricos de vancomicina, con el fin de entregar seguridad para el paciente luego del régimen de dosificación calculado por medio del programa farmacocinético.

Criterios de exclusión:

- Pacientes < 18 años de edad.
- Pacientes que se encuentren en terapia de reemplazo renal o enfermedad renal crónica etapa V.
- Mujeres embarazadas.

Seguimiento de pacientes.

Una vez que el médico tratante prescribió la indicación de vancomicina en el paciente crítico de acuerdo a los criterios clínicos, y con los datos específicos obtenidos desde la ficha médica, se procedió a realizar el cálculo teórico de la dosis de carga y mantención para vancomicina con el fin de alcanzar los niveles plasmáticos de vancomicina sugeridos. Este procedimiento fue realizado a través del programa ANTIBIOTIC KINETICS® [46, 52, 55, 56, 57].

A modo de ejemplo, se detalla gráficamente el funcionamiento del programa [46].

Ejemplo: Paciente varón de 75 años, 178 cms, 87 kg, Creatinina 0.99mg%. Se considera dentro del régimen posológico una dosis de carga.

Antibiotic Kinetics© WebApp
Enter patient data [Help](#)

Age years *
Height cm in *
Weight kg lb *
SrCr mg% IU *
Gender Male Female

Drug model

CrCl * ml/min BMI: *

- Valid age 1 day - 110 yr
- Valid height 35 - 213 cm
- Valid weight 2 - 251 kg
- Valid SrCr 0.3 - 22 mg%

©Copyright 1984 - 2013, RxKinetics. All rights reserved

Antibiotic Kinetics© WebApp
Enter patient data [Help](#)

Age years *
Height cm in *
Weight kg lb *
SrCr mg% IU *
Gender Male Female

Drug model

CrCl ml/min BMI:

©Copyright 1984 - 2013, RxKinetics. All rights reserved

Antibiotic Kinetics© WebApp

Vancomycin normal model parameters [Help](#)

Volume of distribution L/kg

Dosing weight kg

CL renal

CL nonrenal

Target peak mcg/ml

Peak time minutes

Target trough mcg/ml

Infusion time minutes

©Copyright 1984 - 2013, RxKinetics. All rights reserved

Antibiotic Kinetics© WebApp

Vancomycin normal dosing [Help](#)

Trad EI

Ideal dose
2033 mg Load, then 1152 mg Q 12 hours

Enter a practical dose / interval

Loading dose mg

Maintenance mg Q hours

Estimated steady-state levels
60' Peak
Trough

©Copyright 1984 - 2013, RxKinetics. All rights reserved

Antibiotic Kinetics© WebApp

Vancomycin normal dosing [Help](#)

Trad EI

Ideal dose
2033 mg Load, then 1152 mg Q 12 hours

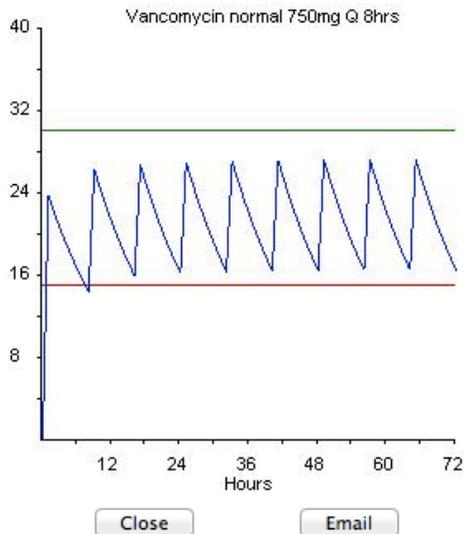
Enter a practical dose / interval

Loading dose mg

Maintenance mg Q hours

Estimated steady-state levels
60' Peak 25.4 mcg/ml
Trough 16.5 mcg/ml

©Copyright 1984 - 2013, RxKinetics. All rights reserved



Patient input summary:
75yrs | 178cm | 87kg | SrCr= 0.99mg% | CrCl= 67ml/min

Vancomycin normal model summary:
Target peak= 30.0mcg/ml | Target trough= 15.0mcg/ml
Vd= 60.9L (0.7L/kg)
Kel= 0.072 1/hr | Half-life= 9.7hrs | T 95% SS= 43.6 hrs

©Copyright 1984 - 2013, RxKinetics. All rights reserved

Es importante destacar que en la UCI existe una monitorización estricta y permanente de todos los parámetros clínicos y de laboratorio por sistemas (función renal, hepática, cardíaca, respiratoria, metabólica, etc.). De acuerdo a la gravedad de los pacientes, los riesgos potenciales y multifactoriales de daño que se pueden adicionar producto del manejo del paciente crítico, así como también considerando que en la mayoría de los pacientes tratados con vancomicina se utilizaron dosis mayores a las habituales y con la finalidad de ofrecer seguridad a los pacientes en el estudio, se hace importantísimo realizar una monitorización exhaustiva de la función renal durante todo el tratamiento farmacológico. Por este riesgo potencial que existe sobre la función renal con vancomicina, se mantuvo un seguimiento continuo de la Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) y Clearance de Creatinina (Cl_{Cr}) por cada paciente mediante la ecuación de Cockcroft-Gault (C-G), como también a través de la fórmula de Modification of Diet in Renal Disease de 6 variables (MDRD-6v) ^[51,59,60].

Las fórmulas son las siguientes ^[59, 60]:

- Cockcroft-Gault (C-G):

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{edad [años]} \times \text{peso (kg)})}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 72} (\times 0,85 \text{ en mujeres})$$

- MDRD-6v:

$$VFG_{\text{estimado}} = 170 \times (\text{creatinina})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{nitrogeno ureico} \times 0,467)^{-0,170} \times (\text{albumina})^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$$

Luego de una dosis de carga inicial y posterior dosis de mantención con vancomicina, siempre por indicación médica y dentro de la práctica clínica habitual, se tomó una muestra de sangre del paciente justo antes de la siguiente dosis (nivel valle) del régimen instaurado por el médico tratante ^[1, 12, 28, 52].

Esta muestra se recolectó en un tubo rojo sin gel (o sin aditivos), previamente rotulado con los datos del paciente y mediante una orden médica se envió al laboratorio de inmunología para proceder a la medición de niveles plasmáticos de

vancomicina ^[80].

Es importante destacar que para la obtención de estas muestras no fue necesario contar un consentimiento informado adicional, ya que este procedimiento se utiliza como parte de la medición rutinaria de exámenes que se deben realizar en este tipo de pacientes de alta complejidad, no utilizándose tampoco un volumen extra de muestra sanguínea ^[80].

Cabe señalar que todos los datos son confidenciales y fueron obtenidos desde la ficha médica, no revistiendo en ningún momento una intervencionalidad en el tratamiento de los pacientes hospitalizados en la UCI.

De acuerdo a lo anterior, el presente trabajo debía cumplir con lo dispuesto en la ley 20.584 de Derechos y Deberes de las Personas en Atención de Salud y Acciones Vinculadas a la Atención en Salud.

Sin embargo, y con el fin de resguardar la seguridad de los pacientes, se elaboró un *Consentimiento Informado*, donde se detalló los objetivos del estudio, beneficios, molestias, posibles riesgos y alternativas, derechos y responsabilidades que reviste este trabajo (Anexos II y III).

VIII. RESULTADOS.

1.- Ingresos y hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante el período de estudio.

A continuación (Tabla 1), se detalla el número total de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos desde Mayo a Diciembre 2015, inclusive, que correspondió a 173 pacientes. De este número, 51 individuos cumplieron los criterios de inclusión para ser considerados en el estudio clínico, lo que equivale al 29,5% del total de pacientes ingresados durante este período. De acuerdo a la información entregada por la Unidad de Estadísticas del Hospital Clínico San Borja Arriarán, el

60,1% de los ingresos durante los 8 meses estudiados, corresponde a pacientes de sexo masculino y por lo tanto el 39,9% a sexo femenino.

Tabla 1. Total de ingresos a la UCI durante el período del estudio^[58]			
	Sexo		Total de Ingresos
	Masculino	Femenino	
Mayo	14	6	20
Junio	10	6	16
Julio	13	6	19
Agosto	12	8	20
Septiembre	10	17	27
Octubre	8	9	17
Noviembre	23	7	30
Diciembre	14	10	24
TOTAL	104	69	173
Porcentaje	60,1%	39,9%	100%

2.- Características de la población de estudio.

La Tabla 2 muestra características generales de la población incluida en este estudio. Se detallan los porcentajes según el sexo, así como también los valores de mediana e intervalo de la población estudiada, de acuerdo al grupo etario, peso, estatura y score de gravedad APACHE II.

Tabla 2. Características demográficas de la población estudiada	
Características del pacientes	Número (%) ó Mediana (intervalo)
Pacientes	51 (100%)
Hombres	36 (70,6%)
Mujeres	15 (29,4%)
Edad (años)	58 (18-79)
Peso (kg)	79 (45-105)
Estatura (cm)	170 (143–185)
APACHE II	21 (15-38)

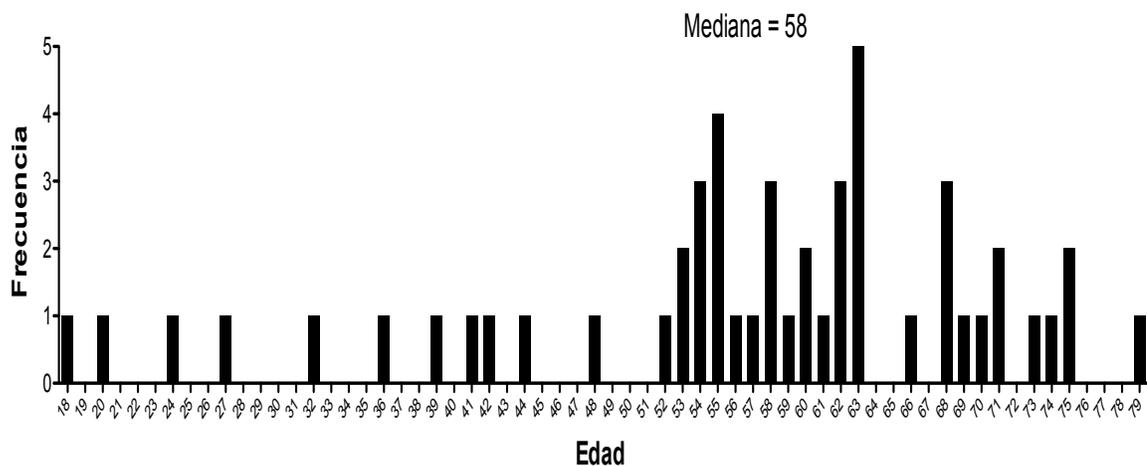
En la Tabla 3 se detallan las patologías de importancia y/o patologías primarias más relevantes al momento del ingreso, según la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 ^[81].

Tabla 3. Patologías primarias más relevantes		
Patologías según Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 ^[81]		PORCENTAJE
I10	Hipertensión Arterial	23 %
C00-C97	Enfermedad Oncológica	18 %
E11	Diabetes Mellitus tipo II	17 %
I25	Cardiopatías no hipertensivas	11 %
B22	Virus Inmunodeficiencia Humana	9 %
J44	Enfermedad pulmonar obstructiva	8 %
E78	Dislipidemia	6 %
A15	Tuberculosis	4 %
K73	Hepatitis	2 %
----	Otras	2 %

Con la finalidad de conocer la tendencia por grupo etario de la población incluida en este estudio, se representó gráficamente a través de un histograma de

frecuencia por edad (Gráfico 1). Se puede apreciar que el grupo entre los 53 y 63 años de edad, concentra el mayor número de la población estudiada, con una mediana de 58.

Gráfico 1.



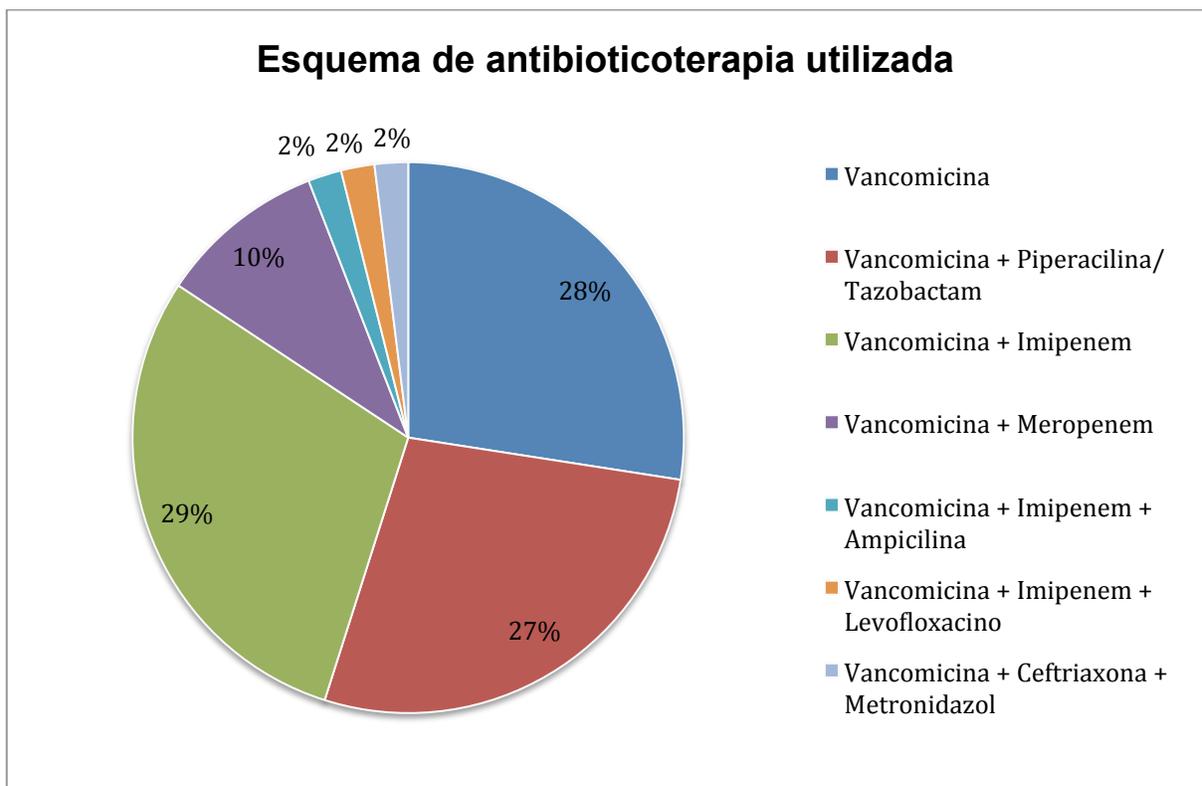
3.- Esquema de la antibiòticoterapia en el paciente crítico.

En el Gráfico 2, se detalla el uso y esquemas de la terapia antimicrobiana indicada por el médico tratante y validada por el equipo de infectología, de acuerdo a la condición clínica del paciente. Se describe el uso de monoterapia y terapia asociada con vancomicina (biterapia y triterapia). Los esquemas instaurados fueron los siguientes:

- Monoterapia con vancomicina : 14 pacientes.
- Biterapia con vancomicina + piperacilina/tazobactam : 14 pacientes.
- Biterapia con vancomicina + imipenem : 15 pacientes.

- Biterapia con vancomicina + meropenem : 5 pacientes.
- Triterapia con vancomicina + imipenem + ampicilina : 1 paciente.
- Triterapia con vancomicina + imipenem + levofloxacino : 1 paciente.
- Triterapia con vancomicina + ceftriaxona + metronidazol : 1 paciente.

Gráfico 2.

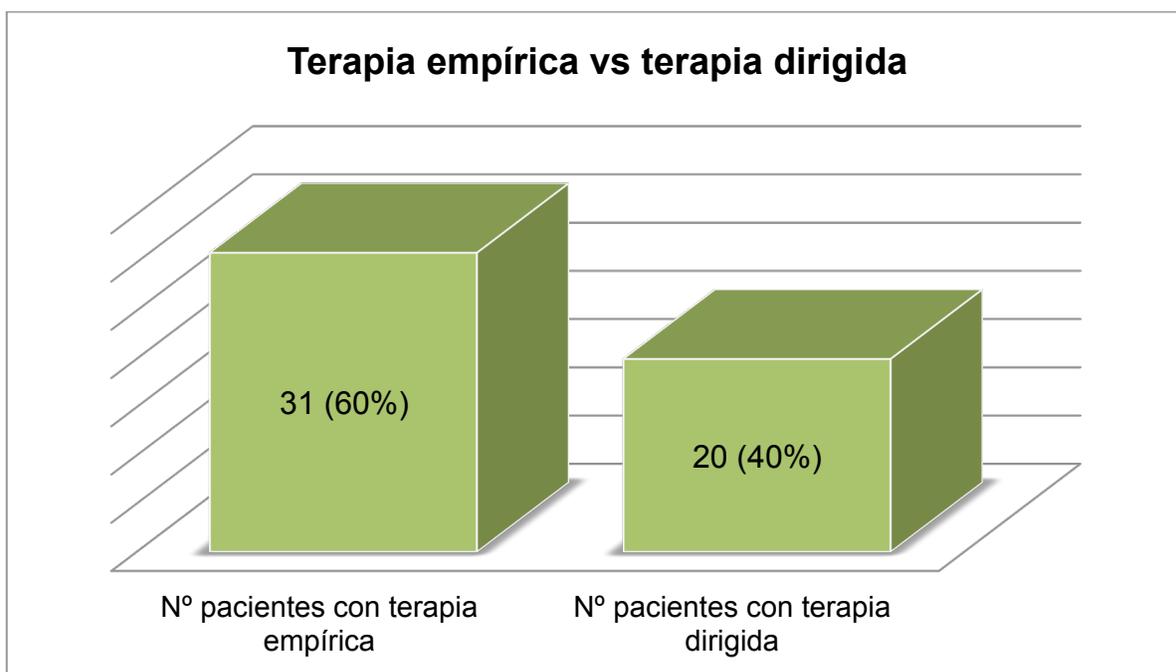


4.- Terapia empírica vs terapia dirigida.

El total de pacientes incluidos en este estudio, se dividió en dos grupos (Gráfico 3), los que recibieron terapia empírica (31 pacientes) y con terapia dirigida

(20 pacientes). Cabe destacar que los pacientes con terapia dirigida, fueron los pacientes con microorganismo aislado y sensibilidad al tratamiento con vancomicina, sin embargo, en este grupo se encuentran también otros pacientes con infección concomitante o que iniciaron tratamiento dirigido luego de haber iniciado terapia empírica.

Gráfico 3.



5.- Resultados de niveles plasmáticos, de acuerdo a las variables que condicionan la farmacocinética de vancomicina.

En la Tabla 4 se detallan antecedentes relevantes; tales como las características antropométricas del paciente, exámenes de laboratorio clínico para monitorización de función renal, dosis de vancomicina indicada como tratamiento,

valores de concentraciones plasmáticas calculadas y concentraciones plasmáticas medidas por cada paciente.

Los resultados expuestos a continuación, corresponden a los 51 pacientes evaluados durante el período que comprendió este estudio.

Importante señalar que en la columna de **Valor Calculado**, se detallan las concentraciones mínimas o niveles valle de vancomicina que se predicen por simulación farmacocinética teórica (modelo poblacional) a través de el programa ANTIBIOTIC KINETICS®.

La columna de **Valor Medido**, detalla las concentraciones mínimas o niveles valle de vancomicina obtenidas desde una muestra de sangre del paciente hospitalizado en la unidad de cuidados intensivo 30 minutos antes de la siguiente dosis, según protocolo. El resultado se obtuvo en tiempo real a través de técnica de quimioluminiscencia por el Laboratorio de Inmunología de nuestro centro.

Todos estos pacientes recibieron una dosis de carga del antibiótico y luego una dosis de mantención de acuerdo a criterio e indicación médica, dosis que fue sugerida de acuerdo al cálculo realizado a través del modelo farmacocinético teórico que entrega el programa ANTIBIOTIC KINETICS®.

Tabla 4. Antecedentes, exámenes, función renal, dosis de vancomicina, concentraciones calculadas y medidas por paciente

Paciente	Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Estatura (cms)	Creatininemia (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Albuminemia (g/dL)	ClCr Cockcroft-Gault (ml/min)	ClCr MDRD-6v (ml/min)	Dosis carga (mg)	Dosis Mantenición (mg) c / hrs	Valor Calculado valle (mcg/ml)	Valor Medido valle (mcg/ml)
1	M	69	90	175	0,87	27,4	2,5	111	84	2000	750 c/8	18,4	20,1
2	M	71	93	176	0,84	23,0	2,8	108	94	1500	750 c/8	13,3	16,0
3	M	75	90	173	1,49	45,0	3,1	55	47	2000	750 c/12	17,9	19,9
4	M	20	91	172	0,77	8,6	3,8	197	163	2000	1000 c/8	10,0	11,6
5	M	54	85	168	0,82	29,6	1,9	124	80	1500	1000 c/8	14,1	10,1
6	M	58	46	163	0,65	30,0	2,0	81	76	1250	750 c/8	9,4	15,1
7	M	71	71	170	0,66	16,6	2,1	103	100	1500	750 c/8	12,4	16,5
8	M	56	80	175	0,96	33,5	2,7	97	75	2000	1000 c/8	11,5	12,8
9	M	24	70	170	1,89	36,5	1,3	60	32	1500	750 c/12	17,7	24,2
10	M	63	60	174	0,61	23,1	2,5	105	105	1500	1000 c/8	9,8	13,2
11	M	75	60	166	2,00	64,0	1,0	27	19	1000	750 c/24	12,7	17,8

12	M	63	105	175	1,78	28,4	2,7	63	46	2250	750 c/12	18,5	20,9
13	M	54	80	175	0,74	32,0	2,5	129	100	1500	1000 c/8	13,1	16,7
14	M	63	90	177	0,60	48,7	2,3	161	110	2000	1000 c/8	18,4	25,2
15	M	59	70	165	1,99	93,5	2,1	40	25	1250	500 c/12	17,0	17,4
16	M	55	73	174	0,86	21,9	2,8	100	87	1500	1000 c/8	12,8	13,5
17	M	39	80	175	0,66	11,2	3,2	170	147	2000	1000 c/8	9,4	11,9
18	M	66	90	170	1,02	22,6	3,1	91	78	2000	750 c/8	18,4	23,2
19	M	61	105	185	0,74	17,3	2,5	156	122	2000	1000 c/8	11,0	13,8
20	M	73	75	175	0,86	49,0	2,6	81	71	2000	750 c/8	14,9	21,3
21	M	41	80	177	0,58	13,3	2,7	190	153	2000	1000 c/8	10,4	9,3
22	M	53	90	180	0,77	17,8	2,9	141	115	2000	1000 c/8	10,2	12,9
23	M	55	88	183	0,50	20,3	1,7	208	145	1500	1000 c/8	11,6	13,3
24	M	60	85	170	0,90	27,0	2,5	105	80	1500	1000 c/8	22,8	23,2
25	M	60	75	170	0,89	42,0	1,9	94	65	1500	1000 c/12	13,7	28,1
26	M	36	60	165	0,80	11,0	3,1	109	103	1500	1000 c/8	9,2	9,9
27	M	68	90	170	1,80	47,0	2,0	50	34	1500	500 c/12	13,9	15,7

28	M	63	73	170	0,79	14,9	3,4	99	103	1500	1000 c/8	26,4	27,9
29	M	68	80	167	2,07	27,8	3,6	39	36	1000	500 c/12	16,8	14,4
30	M	62	75	168	0,99	15,0	2,6	82	76	1500	1000 c/12	11,0	16,4
31	M	27	75	175	0,42	22,6	2,4	281	193	1500	1000 c/12	9,2	10,9
32	M	18	54	154	0,49	8,6	2,0	187	157	1500	1000 c/12	2,7	4,6
33	M	62	70	162	0,83	36,7	3,4	92	80	1500	1000 c/8	23,9	25,2
34	M	52	65	165	1,14	47,5	2,1	66	49	1500	1000 c/8	20,5	25,0
35	M	63	75	163	0,69	30,7	3,5	134	103	1500	1000 c/8	13,6	14,3
36	M	57	60	165	0,61	21,3	2,0	113	97	1250	1000 c/12	12,7	14,6
37	F	79	60	155	0,70	11,0	2,9	62	74	1250	750 c/12	15,1	17,8
38	F	68	67	160	0,52	18,8	3,5	109	105	1500	750 c/8	19,3	16,6
39	F	32	70	163	0,73	11,5	2,9	122	91	1500	1000 c/8	12,3	10,3
40	F	54	70	150	0,80	20,6	1,7	89	54	1500	750 c/8	20,0	25,1
41	F	55	85	154	1,23	11,8	2,3	69	47	1000	500 c/24	12,4	18,0

42	F	58	105	153	0,88	16,7	2,4	115	68	2000	750 c/12	14,5	22,6
43	F	70	60	160	0,48	15,8	2,7	103	103	1250	1000 c/12	14,4	13,1
44	F	55	67	160	0,43	19,7	2,0	156	110	1500	1000 c/8	8,3	12,1
45	F	53	64	159	0,38	19,2	2,1	172	124	1500	1000 c/12	13,4	16,3
46	F	62	45	150	2,04	27,5	3,1	20	20	1000	500 c/24	9,6	12,2
47	F	42	54	143	0,81	16,0	3,0	77	61	1000	500 c/8	12,9	18,9
48	F	44	50	150	0,78	16,4	2,5	72	59	1250	1000 c/12	10,0	15,7
49	F	58	84	155	0,96	19,2	4,0	84	66	1700	1200 c/12	23,5	25,2
50	F	74	75	156	0,28	21,7	1,6	208	151	1500	1000 c/12	19,4	22,8
51	F	48	60	160	0,39	13,4	3,1	167	145	1250	750 c/8	16,2	12,4

6.- Frecuencia de dosis de carga y mantención más utilizadas según modelo poblacional calculado.

De acuerdo al modelo teórico poblacional ANTIBIOTIC KINETICS®, se puede apreciar que la dosis de carga mayormente prescrita fue de 1500 mg, seguido de 2000 mg (Gráfico 4).

Por otra parte, la dosis de mantención más utilizada fue de 1000 mg en un intervalo de 3 veces al día, seguido de la dosis de 1000 mg cada 12 horas en conjunto con la dosis de 750 mg cada 8 horas (Gráfico 5).

Gráfico 4.

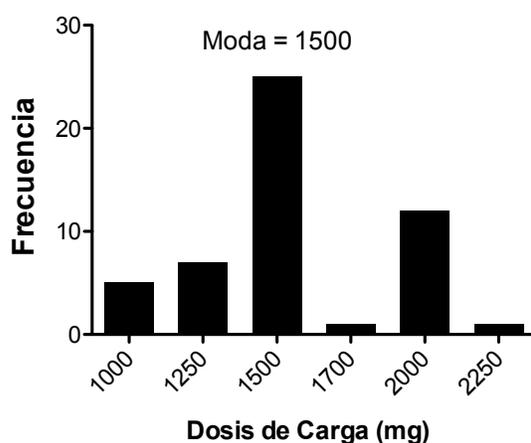
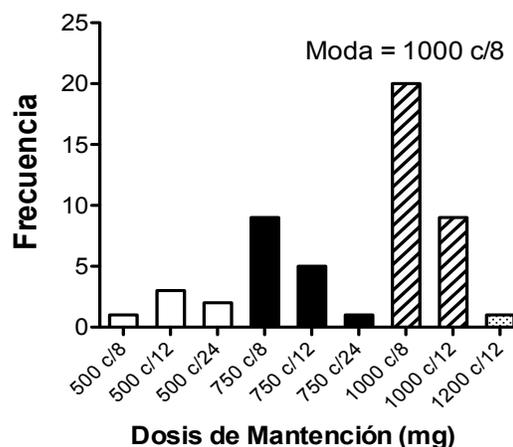


Gráfico 5.



7.- Concentraciones valles (mínimas) de vancomicina obtenidas.

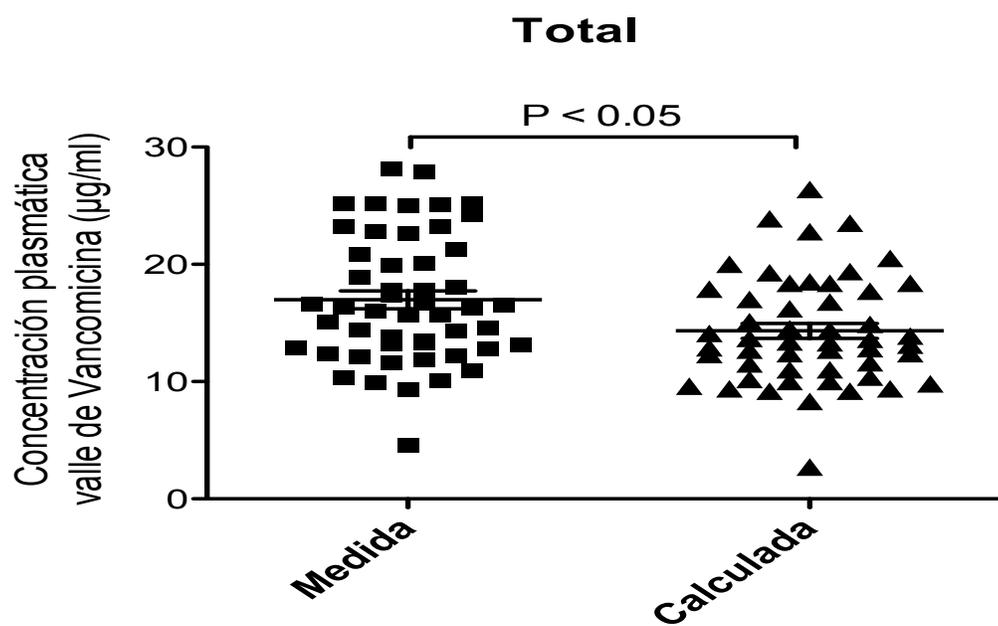
Se realizó un gráfico comparativo entre las concentraciones plasmáticas valle medida en sangre del paciente versus las concentraciones valle calculadas a través del programa poblacional. Se obtuvo una media de 14,33 mcg/ml para las concentraciones calculadas y para las concentraciones medidas la media fue de 16,98 mcg/ml, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Gráfico 6).

Para este análisis se utilizó la prueba *U de Mann Whitney*^[61], ya que nos permite establecer un test no paramétrico que sirve para comparar dos muestras independientes de una misma población, entregándonos un mayor poder estadístico porque no asume a priori una distribución normal de la población. El resultado obtenido a través de la prueba de *U de Mann-Whitney*, se detalla a continuación:

NUMBER OF VALUES	51	51
Minimum	4,600	2,700
25% Percentile	12,90	11,00
Median	16,30	13,40
75% Percentile	21,30	17,90
Maximum	28,10	26,40

	Conc. Medida	Conc. Calculada
Mean	16,98	14,33
Std. Deviation	5,423	4,630
Std. Error	0,7594	0,6483
Lower 95% CI of mean	15,45	13,02
Upper 95% CI of mean	18,51	15,63

Gráfico 6.

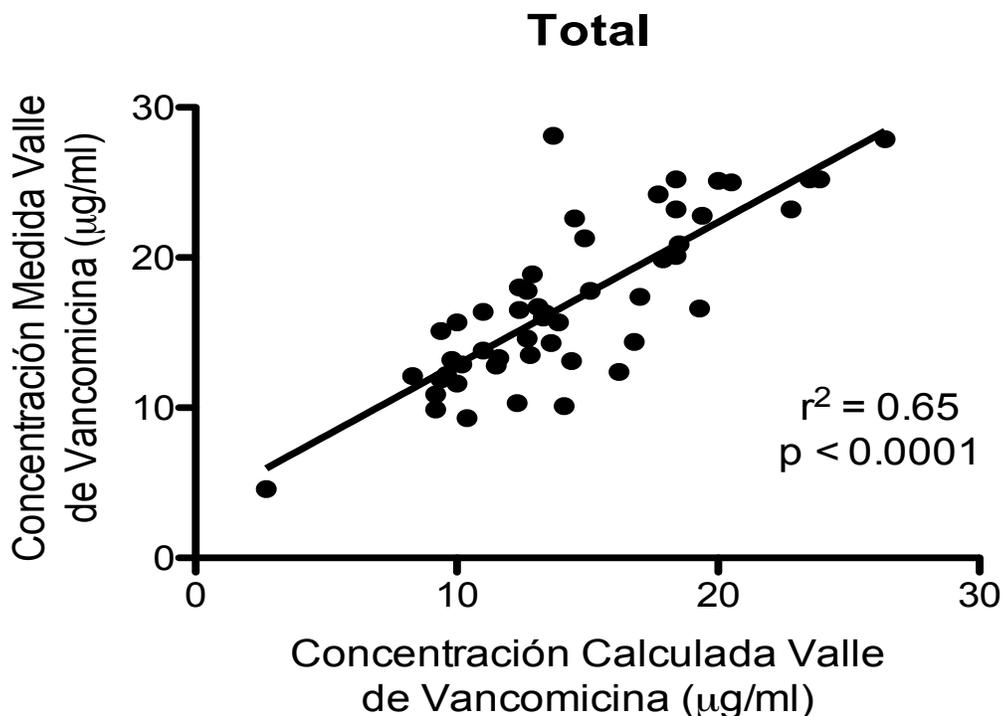


8.- Correlación entre concentraciones valle de vancomicina Calculada versus concentraciones valle de vancomicina Medida.

Para realizar la correlación con ambas variables, se utilizó el programa de estadística *Graph Prism Mac 5.0f* ^[78], donde la Concentración Medida es la variable dependiente ya que nos entrega la respuesta de acuerdo a la variable que condiciona la pregunta como es la Concentración Calculada (variable independiente).

De acuerdo al objetivo general de este trabajo, estudiamos la correlación entre la concentración valle calculada versus la concentración valle medida para vancomicina (Gráfico 7). Podemos ver que existe una correlación positiva entre ambas variables, entregando un r^2 de 0,65 (positivo) con un $p < 0.0001$.

Gráfico 7.



9.- Datos de mortalidad en la UCI del HCSBA.

De los 51 individuos que participaron en este estudio, 5 pacientes fallecieron (4 varones y 1 mujer), lo que corresponde a una mortalidad de 9,8%. La tasa de mortalidad promedio en la UCI del HCSBA para todo el período que comprendió este trabajo fue de 17%, situándose incluso por debajo de la tasa ministerial que corresponde al 20% y que exige el Ministerio de Salud ^[79] a una UCI polivalente de alta complejidad como es la UCI del HCSBA.

Sin embargo, es importante destacar que en ninguno de los 5 pacientes que fallecieron, estuvo asociado el tratamiento con vancomicina, incluso los decesos se presentaron mucho tiempo después de haber completado los tratamientos con antibióticos.

IX. DISCUSIÓN

Se puede apreciar que del total de individuos incluidos en el estudio, mayoritariamente fueron de sexo masculino (70,6%), por lo tanto con la finalidad de objetivar la gran disparidad que se presentó por género, se solicitó al Departamento de Estadísticas del Hospital Clínico San Borja Arriarán, el listado de ingresos y egresos durante el período del estudio, observándose que de igual forma existió un mayor número de pacientes de sexo masculino (60,1%) ^[58].

Cabe destacar que en el HCSBA existe una Unidad de Maternidad y Ginecología de alta complejidad que atiende a un gran número de la población de Santiago y donde muchas de estas pacientes ingresan a la UCI por complicaciones ginecológicas durante el embarazo. Considerando que uno de los criterios de exclusión de este estudio son las mujeres embarazadas, podría explicar esta disparidad existente por género ^[58].

Por el motivo antes expuesto, además es importante justificar el haber excluido de este trabajo a las mujeres embarazadas, ya que este grupo de sujetos

presentan grandes cambios en su volumen de distribución y clearance de depuración. Dada la nueva condición fisiológica de la mujer embarazada, la farmacocinética de medicamentos (vancomicina en este caso) sufre también muchas variaciones ^[66, 67, 71].

Por otra parte, se puede apreciar que los valores valle de concentraciones plasmáticas de vancomicina que se predicen a través del modelo teórico poblacional ANTIBIOTIC KINETICS®, se encuentran aproximadamente dentro de un rango de seguridad para el paciente ^[71, 73].

Las concentraciones valle calculadas a través de este modelo poblacional, son por lo general menores al compararla con los valores valle de concentraciones séricas medidas de vancomicina, considerando la población total de pacientes monitorizados durante el período que comprendió este estudio. Sin embargo, el modelo farmacocinético poblacional utilizado predice de manera eficiente, las concentraciones séricas de vancomicina medidas mediante técnica de inmunología ^[28, 69].

Importante recordar que la mayoría de los pacientes reciben habitualmente dosis de vancomicina, según indicaciones médicas estándar, que suelen ser diferentes y muchas veces alcanzando concentraciones fuera del rango terapéutico a las sugeridas para tratar patologías infecciosas graves en pacientes críticamente enfermos ^[12,14,55].

Con respecto a los últimos puntos planteados, se puede discutir el realizar un análisis por subgrupo etario y/o género, ya que se presentó una diferencia considerable con este tipo de condicionantes. Es importante destacar que las variables farmacocinéticas en pacientes críticos con edades extremas, con una condición fisiopatológica especial, sexo, peso, talla, etc., están sujeta a una intervariabilidad mayor ^[68, 72].

A modo de ejemplo, se sabe el Volumen de Distribución y el Clearance de Eliminación para vancomicina, se ven alterados no sólo en hombres y mujeres, sino que también el sobrepeso y la obesidad por sí solo, condiciona mucho el ajuste de dosis en este grupo de pacientes. A pesar de esto y considerando que estas

variables pueden ser ajustadas por el programa ANTIBIOTIC KINETICS®, con el propósito de alcanzar valores poblacionales mas parecidos a los reales, no fue considerado este ajuste debido a que las nuevas variables farmacocinéticas que se pudiesen haber obtenido serían valores operador-dependiente, generando un posible sesgo al realizar la comparación respectiva entre valor medido y calculado. Por esto, se decidió asumir variables farmacocinéticas estandares para todos los pacientes estudiados ^[68, 70, 74].

Sin embargo, estos resultados orientan de igual manera a utilizar una dosificación individualizada por cada paciente, en comparación a la dosis que habitualmente se utiliza para todos los sujetos adultos. Además se deben considerar las características propias del paciente y como otras variables farmacocinéticas (unión a proteínas plasmáticas), ya que pueden de igual forma alterar las concentraciones plasmáticas necesarias de vancomicina que se desean obtener para tratar cuadros infecciosos graves, de acuerdo al sitio de acción. Esto podría explicarse por el amplio margen de unión a proteínas plasmáticas que posee la vancomicina, de acuerdo al estado nutricional y el grado de disfunción renal que puede presentar el individuo. Además, se debe tener presente que el volumen de distribución a considerar al momento de predecir un nivel valle teorico, va impactar significativamente en el resultado del valor real obtenido en sangre. Esto también se explica por la amplia distribución que posee la vancomicina, dependiendo de las características antropométricas, condición de gravedad y función renal del paciente, teniendo presente, de igual manera, que se asume un modelo monocompartimental siendo que este fármaco posee una distribución tanto en compartimento central como periférico ^[49,51,52,56,57].

Es importante destacar que a pesar de haber utilizado dosis mayores a las que habitualmente se administran, ningún paciente presentó ni manifestó algún evento adverso asociado a la dosificación de vancomicina y todos los sujetos estudiados pudieron completar su tratamiento antibacteriano satisfactoriamente, lo cual respalda la estrategia experimental utilizada para garantizar la seguridad del paciente. El uso de la dosis de carga y mantención, incluso en pacientes con algún

grado de deterioro de la función renal al momento de iniciar tratamiento con vancomicina, no ocasionaron complicaciones mayores y todos los pacientes que cursaron con insuficiencia renal aguda lograron recuperar su función renal basal [75,76].

El monitoreo de las concentraciones plasmáticas en todo paciente crítico, se hace fundamental considerando los serios eventos adversos asociados y descritos por el uso de la vancomicina (deterioro de la función renal, entre otros) [16,49].

Ya se ha mencionado anteriormente, pero consideramos como debilidad en este estudio, el no haber ajustado el volumen de distribución por cada paciente, dado que la modificación de esta variable condiciona la farmacocinética de la vancomicina y probablemente haya sido el motivo por el cual en la mayoría de los individuos donde se ajustó un régimen a través de un modelo farmacocinético teórico, se obtuvieron valores menores a los valores reales medidos [75, 77].

Por todo esto y considerando que la vancomicina es uno de los antibióticos más utilizados dentro de la práctica clínica del paciente hospitalizado y que, tanto la dosis como el régimen posológico habitualmente son utilizados de la misma forma para todos los pacientes, se hace necesario individualizar los tratamientos de manera dirigida de modo poder mejorar y optimizar la respuesta terapéutica del paciente críticamente enfermo [28, 75, 76].

Para el caso de los 5 pacientes que fallecieron, se pudo establecer que estos desenlaces se debieron secundariamente a otros factores de morbilidad (patologías de base y/o complicaciones quirúrgicas), donde destaca que todos los pacientes alcanzaron a completar su tratamiento con vancomicina de manera satisfactoria, incluso mucho antes del fallecimiento, sin presentar eventos adversos asociado a la medicamentación. Por último, evaluar un outcome de mortalidad en una unidad de paciente crítico siempre estará asociado a variables multifactoriales, lo que hace muy complicado objetivarlo desde el punto de vista clínico o considerarlo para un análisis mayor [28, 69, 70, 71, 73].

No se presentaron mayores dificultades en la ejecución de este trabajo, debido a que el alumno quien suscribe, se desempeña en labores profesionales en la misma unidad y el funcionamiento de ésta, se encuentra bajo un régimen sistematizado de trabajo.

X. CONCLUSIONES

1. Se logró estandarizar el uso del programa farmacocinético, ANTIBIOTIC KINETICS®, siendo una buena herramienta de simulación para realizar el cálculo de dosis de carga y mantención con vancomicina.
2. Se pudo instaurar un régimen de dosificación con vancomicina de manera individualizada por cada paciente críticamente enfermo dentro de la práctica clínica habitual por parte del médico tratante.
3. Se logró instaurar un régimen posológico adecuado con vancomicina optimizando la farmacoterapia del paciente crítico, asegurando eficacia y seguridad, disminuyendo la posibilidad de generar resistencia intrahospitalaria por presión antibiótica y disminuir el riesgo de fracaso terapéutico por dosis inadecuadas.
4. No se presentaron riesgos ni eventos adversos durante el tratamiento asociado a esta práctica y se alcanzó efectividad terapéutica con vancomicina a través de un modelo farmacocinético poblacional, considerando el procedimiento convencional de dosificación por parte del médico tratante.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Rybak MJ, The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin, *Clin. Infect. Dis.*, 42: S35–S39, 2006.
2. Brunton LL, et al, Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed, McGraw-Hill, Nueva York, Estados Unidos de América, cap. 46, 2006.
3. DeRyke CA, Alexander DP, Optimizing Vancomycin Dosing Through Pharmacodynamic Assessment Targeting Area Under the Concentration-Time Curve/Minimum Inhibitory Concentration, *Hosp. Pharm.*, 44: 751–765, 2009.
4. Moellering R, Vancomycin: A 50-Year Reassessment, *Clin. Infect. Dis.*, 42: S3-S4, 2006.
5. Beltrán C, Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica, *Rev. Chil. Infectol.*, 21: S39–S44, 2004.
6. DiPiro JT, Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 8th ed, McGraw-Hill Medical, Nueva York, Estados Unidos de América, cap. 8, 2011.
7. Bauer LA, Applied clinical pharmacokinetics, 2nd ed, McGraw-Hill Medical, Nueva York, Estados Unidos de América, cap. 1, 2008.
8. Atkinson AJ, Principles of clinical pharmacology, 2nd ed, Academic Press, Boston, Estados Unidos de América , cap. 3, 2007.
9. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, et al, Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 32: 848–852, 1988.
10. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR, Clinical pharmacokinetics of vancomycin, *Clin. Pharmacokinet.*, 11: 257–282, 1986.

11. Sun H, Maderazo EG, Krusell AR, Serum protein-binding characteristics of vancomycin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37: 1132–1136, 1993.
12. Roberts JA, Lipman J, Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient, *Crit. Care Med.*, 37: 840–851, 2009.
13. Mizuno T, Mizokami F, Fukami K, et al, The influence of severe hypoalbuminemia on the half-life of vancomycin in elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia, *Clin. Interv. Aging*, 8: 1323, 2013.
14. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J, Antimicrobial Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues in the Critically Ill with Severe Sepsis and Septic Shock, *Crit. Care Clin.*, 27: 19–34, 2011.
15. Ulldemolins M, Antibiotic Dosing in Multiple Organ Dysfunction Syndrome, *CHEST J.*, 139: 1210–1220, 2011.
16. Van der Merwe F, Wallis S, Udy A, Understanding the Impact of Critical Illness on Drug Pharmacokinetics - Scientifically Robust Study Design, *J. Clin. Toxicol.*, 2–19, 2012.
17. McKinnon PS, Davis SL, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues in the Treatment of Bacterial Infectious Diseases, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 23: 271–288, 2004.
18. Derendorf H, Meibohm B, Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives, *Pharm. Res.*, 16: 176–185, 1999.
19. Mouton JW, Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update, *J. Antimicrob. Chemother.*, 55: 601–607, 2005.
20. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J, Antibiotic resistance—What’s dosing got to do with it?, *Crit. Care Med.*, 36: 2433–2440, 2008.

21. Ebert S, Leggett J, Vogelmann B, In vivo cidal activity and pharmacokinetics parameters (PKPs) for vancomycin against methicillin-susceptible (MSSA) and -resistant (MRSA) *S aureus* [abstract 439], in: Program and abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New York). Washington: American Society for Microbiology, 1987.
22. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, et al, Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*, *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.*, 57 Suppl 2: S4–9, 2000.
23. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ, Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections, *Clin. Pharmacokinet.*, 43: 925–942, 2004.
24. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ, Impact of Vancomycin Exposure on Outcomes in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Support for Consensus Guidelines Suggested Targets, *Clin. Infect. Dis.*, 52: 975–981, 2011.
25. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ, Outcomes Analysis of Delayed Antibiotic Treatment for Hospital-Acquired *Staphylococcus aureus* Bacteremia, *Clin. Infect. Dis.*, 36: 1418–1423, 2003.
26. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al, Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring, *J. Infect. Chemother.*, 19: 365–380, 2013.
27. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al, Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children, *Clin. Infect. Dis.*, 52: e18–e55, 2011.

28. Rybak MJ, Lomaestro BM, Moellering R, Levine DP, et al, Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, 66: 82–98, 2009.
29. Levine DP, Vancomycin: a history, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, 42 Suppl 1: S5–12, 2006.
30. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Drusano GL, Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, 49: 507–514, 2009.
31. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G, Vancomycin Ototoxicity: a Reevaluation in an Era of Increasing Doses, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 53: 483–486, 2008.
32. Gilbert DN, *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2012*, Antimicrobial Therapy, Virginia, Estados Unidos de América, 2012.
33. James JK, Levine DP, Rybak MJ, et al, Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40: 696–700, 1996.
34. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al, Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45: 2460–2467, 2001.
35. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, *Crit. Care Med.*, 41: 580–637, 2013.
36. Mohr JF, Murray BE, Point: Vancomycin Is Not Obsolete for the Treatment of Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Clin. Infect. Dis.*, 44:1536–1542, 2007.

37. Alvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, et al, Recommendations for antibiotic monitoring in ICU patients, *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica*, 26: 230–239, 2008.
38. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH, Therapeutic drug monitoring of antimicrobials, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 73: 27–36, 2012.
39. Revilla N, Martín-Suárez A, Fernández de Gatta García M, et al, Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 70: 201-212, 2010.
40. Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, Rossi C, et al, Vancomycin Penetration of Uninfected Pleural Fluid Exudate after Continuous or Intermittent Infusion, *Antimicrob Agents Chemother* 47: 2015-17, 2003.
41. Fernandez de Gatta García M, Revilla N, Calvo M, et al, Pharmacokinetics/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients, *Int Care Med.*, 33: 279-285, 2007.
42. Fica A, Cabello A, Juliet C, et al, Consumo de antimicrobianos parenterales en diferentes hospitales de Chile durante el año 2005, *Rev. Chil. Infectol.*, 25, 2008.
43. Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA, Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels, *Intern. Med. J.*, 42: 23-29, 2012.
44. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, EUCAST, 2013.

45. Keller F, Horstensmeyer C, Looby M et al. Vancomycin dosing in haemodialysis patients and bayesian estimate of individual pharmacokinetic parameters. *Int J Artif Organs*, 17(1): 19–26, 1994.
46. <http://www.rxkinetics.net/> - Programa farmacocinético ANTIBIOTIC KINETICS®.
47. Chaijamon W, Wanakamane U. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodialysis. *Int J Antimicrob Agents.*; 44(4): 367-8, 2014.
48. Cardone KE, Chen WZ, Grabe DW, Batzold A, Manley H, Lodise T. Evaluation of the pharmacodynamic profile of commonly used intravenous vancomycin dosing schemes in patients on automated peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother*; 69: 1873-1876, 2014.
49. Crew P, Heintz SJ, Heintz BH. Vancomycin dosing and monitoring for patients with end-stage renal disease receiving intermittent hemodialysis. *Am J Health-Syst Pharm—Vol 72 Nov 1*: 1856-1864, 2015.
50. Launay-Vacher V, Izzedine H, Mercadal L, Deray G; Clinical review: Use of vancomycin in haemodialysis patients. *Critical Care*, 6 (4): 313-316, 2002.
51. Waiano MF, Kuhn TC, Brown DL. The pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale for administering vancomycin via continuous infusion. *J Clin Pharm & Therap*; 40: 259-265, 2015.
52. Reardon J, Lau T, Ensom H. Vancomycin loading doses: A systematic review. *Annals of pharmacotherapy*; vol 49 (5): 557-565, 2015.

53. Deng C, Liu T, Wu K et al. Predictive performance of reported population pharmacokinetic models of vancomycin in Chinese adult patients. *J Clin Pharm & Therap*; 38: 480-489, 2013.
54. Hong L, Goolsby T, Sherman D et al. Continuous infusion vs intermittent vancomycin in neuro surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 30: 1153 e1-1153 e6, 2015.
55. Shimamoto Y, Fukuda T, Tanaka K et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis. *Intensive Care Med*; 39:1247-1252, 2013.
56. Chung J, Oh JM, Cho EM et al. Optimal dose of vancomycin for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*; 39: 1030-1037, 2011.
57. Adane E, Herald M, Koura F. Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy*; vol 35 (2): 127-139, 2015
58. Listado de ingresos y egresos de unidad por centros de responsabilidad, Departamento de Estadísticas. Hospital Clínico San Borja Arriarán; Abril 2016.
59. Irwin & Rippe, *Intensive Care Medicine*, 7th ed, 530 Walnut Street Philadelphia SA 19106 LWW.com. Chapter 73, pag 867: 2012.
60. Lippincott Williams & Wilkins, *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 33th ed. Chapter 10, pag 412, 2010.
61. <http://www.real-statistics.com/non-parametric-tests/mann-whitney-test/>

62. Rotschafer JC, Crossley K, Zaske DE, et al, Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 22: 391–394, 1982.
63. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, et al, Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 32: 848–852, 1988.
64. Calvo Malvar M, Benítez Estévez A. J. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos. *Química Clínica*; 23 (6) 417-422, 2004.
65. Stevenson S, Tang W, Cho Y, Mudge DW, Hawley CM, Badve SV, Johnson DW. The role of monitoring vancomycin levels in patients with peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Perit Dial Int.*, Mar-Apr;35(2):222-8, 2015.
66. Alobaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *Int J Antimicrob Agents*. Apr.47(4):259-68, 2016.
67. Shahrami B, Najmeddin F, Mousavi S, Ahmadi A, Rouini MR, Sadeghi K, Mojtahedzadeh M. Achievement of Vancomycin Therapeutic Goals in Critically Ill Patients: Early Individualization May Be Beneficial. *Crit Care Res Pract.*:1245815, 2016.
68. Kosmisky DE, Griffiths CL, Templin MA, Norton J, Martin KE. Evaluation of a New Vancomycin Dosing Protocol in Morbidly Obese Patients. *Hosp Pharm.* Oct:50(9):789-97, 2015.
69. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* Apr 22;60(5):2601-9, 2016.

70. Rosini JM, Davis JJ, Muenzer J, Levine BJ, Papas MA, Comer D, Arnold R. High single-dose vancomycin loading is not associated with increased nephrotoxicity in emergency department sepsis patients. *Acad Emerg Med*. Feb 6, 2016.
71. Momattin H, Zogheib M, Homoud A, Al-Tawfiq JA. Safety and Outcome of Pharmacy-Led Vancomycin Dosing and Monitoring. *Chemotherapy*. 61(1):3-7, 2015.
72. Prybylski JP. Vancomycin Trough Concentration as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis of Observational Studies. *Pharmacotherapy*. Oct; 35(10): 889-98, 2015.
73. Haeseker M, Croes S, Neef C, Bruggeman C, Stolk L, Verbon A. Evaluation of Vancomycin Prediction Methods Based on Estimated Creatinine Clearance or Trough Levels. *Ther Drug Monit*. Feb;38(1):120-6, 2016.
74. Davies SW, Efirid JT, Guidry CA, Dietch ZC, Willis RN, Shah PM, Hennessy SA, Sawyer RG. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: The Obesity Factor. *Surg Infect (Larchmt)*. Dec;16(6):684-93, 2015.
75. Tabah A, De Waele J, Lipman J, Zahar JR, Cotta MO, Barton G, Timsit JF, Roberts JA. The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. Working Group for Antimicrobial Use in the ICU within the Infection Section of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *J Antimicrob Chemother*. Sep; 70(9): 2671-7, 2015.
76. Marquis KA, DeGrado JR, Labonville S, Kubiak DW, Szumita PM. Evaluation of a Pharmacist-Directed Vancomycin Dosing and Monitoring Pilot Program at a Tertiary Academic Medical Center. *Ann Pharmacother*. Sep;49(9):1009-14, 2015.

77. Lin Wu FL, Liu SS, Yang TY, Win MF, Lin SW, Huang CF, Wang KC, Shen LJA. Larger Dose of Vancomycin Is Required in Adult Neurosurgical Intensive Care Unit Patients Due to Augmented Clearance. Ther Drug Monit. Oct;37(5):609-18, 2015.
78. <http://www.graphpad.com/support/prism-5-updates/>
79. <http://www.minsal.cl>
80. Manual de procedimientos y toma de muestra de laboratorio clínico – Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA), 2014.
81. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>

XII. FINANCIAMIENTO

Esta tesis de postgrado, no posee financiamiento de ningún tipo y de igual forma no existen conflictos de interés declarables.

ANEXO I



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA-ESCUELA DE POSTGRADO

Santiago, 07 de Mayo de 2015.

Señor
Jorge Amador.
Alumno Magister en Farmacología
Presente

Estimado Sr. Amador,

Comunico a usted que el Proyecto de Tesis: **“EVALUACIÓN E IMPLEMENTACIÓN INDIVIDUALIZADA CON VANCOMICINA, UTILIZANDO LA DOSIS DE CARGA Y MANTENCIÓN PARA PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS”**, ha sido aprobado con modificaciones señaladas por los profesores integrantes de la Comisión.

El Comité de Farmacología ratifica tal aprobación, por lo que usted deberá incorporar las modificaciones sugeridas por cada uno de los miembros de la comisión revisora e iniciar el trabajo de su tesis para dar cuenta de los avances en el mes de Noviembre, 2015, o antes si el progreso del estudio así lo amerita.

Acompaño a la presente, copia de los comentarios recibidos.

Saluda atentamente a usted,

PROF. DR. RAMÓN RODRIGO
Presidente Comité Farmacología

ANEXO II



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS



ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO

FECHA: 11 de agosto de 2015.

PROYECTO: "EVALUACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE LA PRÁCTICA DE DOSIFICACIÓN INDIVIDUALIZADA CON VANCOMICINA, UTILIZANDO LA DOSIS DE CARGA Y MANTENCIÓN PARA PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS".

INVESTIGADOR RESPONSABLE: SR. JORGE SANTIAGO AMADOR C.

INSTITUCIÓN: PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN FARMACOLOGÍA. TUTOR DR. LUIS QUIÑONES. PROGRAMA DE FARMACOLOGÍA MOLECULAR Y CLÍNICA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

Con fecha 11 de agosto de 2015, el proyecto ha sido analizado a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de la Guía Internacional de Ética para la Investigación Biomédica que involucra sujetos humanos CIOMS 1992, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

Sobre la base de la información proporcionada en el texto del proyecto el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.

Este comité también analizó y aprobó el correspondiente documento de Consentimiento Informado en su versión modificada de fecha 14 de Agosto de 2015.

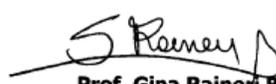
En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.



**INTEGRANTES DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
EN SERES HUMANOS**

NOMBRE	CARGO	RELACIÓN CON LA INSTITUCIÓN
Dr. Manuel Oyarzún	Presidente	Sí
Prof. Gina Raineri	Miembro	Sí
Dr. Hugo Amigo	Miembro	Sí
Dra. Lucia Cifuentes	Miembro	Sí
Prof. M. Julieta González	Miembro	Sí
Dra. M. Angélica Delucchi	Miembro	Sí
Dra. Grisel Orellana	Miembro	Sí
Sra. Claudia Marshall	Miembro	Sí

Santiago, 11 de agosto de 2015.


Prof. Gina Raineri B.
Secretaria Ejecutiva CEISH



CONSENTIMIENTO INFORMADO

“EVALUACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE LA PRÁCTICA DE DOSIFICACIÓN INDIVIDUALIZADA CON VANCOMICINA, UTILIZANDO LA DOSIS DE CARGA Y MANTENCIÓN PARA PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS”

Patrocinante: Dr. Álvaro Morales Adaro
Nombre del Investigador principal: Jorge S. Amador Carrasco
R.U.T. 14.539.283-7
Institución: Hospital Clínico San Borja Arriarán
Teléfonos: 25749304

Invitación a participar: Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación: “Evaluación e implementación de la práctica de dosificación individualizada con vancomicina, utilizando la dosis de carga y mantención para pacientes críticamente enfermos”, debido a la importancia de entregar al paciente la cantidad justa de este antibiótico de manera personalizada así lograr la mayor eficacia y entregar seguridad en su tratamiento.

Objetivos: Esta investigación tiene por objetivos:

1. Ajustar la cantidad del antibiótico vancomicina de manera personalizada por cada paciente de acuerdo a su enfermedad, estatura y peso.
2. Utilizar y manejar un programa computacional que ayuda a calcular la dosis de este antibiótico los más aproximadamente posible, lo que será confirmado con exámenes médicos. El estudio incluirá a un número total de al menos 30 pacientes, en la Unidad de Cuidados Intensivo – Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Procedimiento: Si Ud. acepta participar, el paciente recibirá la cantidad del antibiótico vancomicina de acuerdo a la estatura, peso y enfermedad considerando además la gravedad del enfermo; por el período de tiempo que dure el tratamiento antibiótico con vancomicina. Esta terapia será siempre indicada por el médico tratante y/o médico infectólogo. La duración de este tratamiento antibiótico y evolución del paciente, será revisado diariamente por el médico tratante, de acuerdo a la enfermedad o infección que se está tratando.

Riesgos: La administración del antibiótico vancomicina puede acompañarse de los siguientes efectos indeseados: enrojecimiento de la piel y alteración del funcionamiento de los riñones. Cualquier otro efecto que Ud. considera que puede derivarse del uso de vancomicina, deberá comunicarlo al Dr. Álvaro Morales A., al número de teléfono 93338710 (celular).

Costos: El medicamento en estudio Vancomicina corresponde al fabricante: Laboratorio Chile, marca Kovan® y será aportado por el hospital como manejo habitual del tratamiento para pacientes hospitalizado, sin costo alguno para Ud. durante el desarrollo de este proyecto, todos los exámenes o prestaciones que no son necesarias para el estudio o tratamiento habitual de su enfermedad serán igualmente financiados por Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Como participante en este estudio Ud. o su sistema previsional deberán financiar las hospitalizaciones, honorarios, exámenes y tratamientos habituales para el estudio y tratamiento de su enfermedad.



10 1 AGO 2015

Beneficios: Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento y el mejor tratamiento de futuros pacientes, su participación en este estudio le traerá los siguientes beneficios: recibir la cantidad de antibiótico que realmente necesita el paciente (su familiar), que el tratamiento de la probable infección sea resuelto más rápidamente, evitar la aparición de microorganismo de mayor agresividad y evitar el fracaso del tratamiento.

Alternativas: Si Ud. decide no participar en esta investigación recibirá el estudio y tratamiento que se aplica habitualmente, los que también pueden tener efectos adversos.

Beneficios y riesgos de los métodos alternativos existentes: El paciente recibirá el tratamiento y manejo standard habitual al momento de ingresar a la unidad. Mayores beneficios no existen, considerando la gravedad de los pacientes hospitalizados en la unidad de paciente crítico cuando se entrega la terapia habitual.

Compensación: Ud. no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

Garantía de seguro: No existe ningún seguro de garantía.

Confidencialidad: Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso del investigador principal o agencias supervisoras de la investigación, mediante el acceso y uso de la información de manera exclusiva por parte del investigador en base a la ley de derecho y deberes del paciente (ley 20.584), la información del paciente es de estricta confidencialidad. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima.

Usos potenciales de los resultados de la investigación, incluyendo los comerciales: Los datos obtenidos serán de uso exclusivo para el desarrollo de este proyecto de investigación (tesis de postgrado) y podrán ser utilizados en congresos científicos. No existen fines comerciales.

Información adicional: Ud. o su médico tratante serán informados si durante el desarrollo de este estudio surgen nuevos conocimientos o complicaciones que puedan afectar su voluntad de continuar participando en la investigación.

Voluntariedad: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador y a su médico tratante, sin que ello signifique modificaciones en el estudio y tratamiento habituales de su enfermedad. De igual manera su médico tratante o el investigador podrán determinar su retiro del estudio si consideran que esa decisión va en su beneficio.

Complicaciones: En el improbable caso de que Ud. presente complicaciones directamente dependientes de la administración de vancomicina, Ud. recibirá el tratamiento médico completo de dicha complicación, financiado por Hospital Clínico San Borja Arriarán, sin costo extra para el paciente y sin costo alguno para Ud. o su sistema previsional. Esto no incluye las complicaciones propias de su enfermedad y de su curso natural.



11 AGO. 2015

Derechos del participante: Usted recibirá una copia íntegra y escrita de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con:

Investigador: Jorge S. Amador Carrasco.

Correo electrónico: jamador@uc.cl

Teléfono: 9-8877516

Autoridad de la Institución: Dr. Álvaro Morales Ádaro, Jefe UPC adulto - HCSBA.

Otros Derechos del participante

En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con el Presidente del "Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos", Dr. Manuel Oyarzún G., Teléfono: 2-978.9536, Email: comiteceish@med.uchile.cl, cuya oficina se encuentra ubicada a un costado de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile en Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia.

Conclusión:

Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto "EVALUACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE LA PRÁCTICA DE DOSIFICACIÓN INDIVIDUALIZADA CON VANCOMICINA, UTILIZANDO LA DOSIS DE CARGA Y MANTENCIÓN PARA PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS".

Nombre del sujeto
Rut.

Firma

Fecha

Nombre de informante
Rut.

Firma

Fecha

Nombre del investigador
Rut.

Firma

Fecha

Si se trata de un paciente con discapacidad psíquica o intelectual, registrar nombre del paciente y de su apoderado, en cumplimiento artículo 28 ley 20.584.



11 AGO 2015

ANEXO III



MINISTERIO DE SALUD
SERVICIO DE SALUD M.
CENTRAL
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
Teléfono: 25746943
ESR/CGNS
Nº 09/15

CERTIFICADO

DR. EMILIANO SOTO ROMO, en su calidad de Presidente del Comité Ético-Científico (CEC) del Servicio de Salud Metropolitano Central, constituido por resolución exenta Nº 1303 de fecha 26 de septiembre de 2002 de la Dirección de dicho Servicio, certifica que en sesión Plenaria de fecha 20 de Mayo de 2015 se ha analizado el protocolo que será aplicado en Centros de Salud del Servicio de Salud Metropolitano Central, titulado: **“Evaluación e implementación de la práctica de Dosificación individualizada con Vancomicina, utilizando la dosis de carga y mantención para pacientes críticamente enfermos”**, cuyo investigador principal es el QF. Jorge Amador Carrasco del Hospital Clínico San Borja Arriarán:

Se acusa recibo de los siguientes documentos:

1. Protocolo, documento de 29 páginas, fechado el 31-03-2015.
2. Consentimiento informado denominado Anexo 1 al protocolo, documento de 02 páginas (páginas 30 y 31 del protocolo) sin fecha ni versión.
3. Carta de autorización del jefe de la UCI Adultos del HCSBA Dr. Álvaro Morales Adaro.
4. Curriculum vitae del investigador principal.

Luego de la lectura de los documentos y considerando los criterios relevantes en el análisis de protocolos: utilidad social, validez científica, investigador idóneo, relación riesgo–beneficio favorable, selección equitativa de las personas, protección a la confidencialidad, utilización de consentimiento informado, **el CEC-SSMC ha decidido:**

Aprobar el estudio antes señalado.

La sesión plenaria de fecha 20 de Mayo de 2015, contó con la presencia, Dr. Jaime Bitrán, Dr. Rafael Mendizábal, Dr. Oscar Valderrama, Sra. Margarita Valdés, Sra. C.Gloria Notario, Sra. Edith Albornoz, Sra. Constanza Letelier y Dr. Emiliano Soto Romo.



A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Emiliano Soto Romo".

DR. EMILIANO SOTO ROMO
PRESIDENTE CEC
SERVICIO DE SALUD METROPOLITANO CENTRAL

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "E.U. C. Gloria Notario Sanchez".

E.U. C. GLORIA NOTARIO SANCHEZ
SECRETARIA EJECUTIVA CEC
SANTIAGO, 22 de Mayo del 2015
Dirección Servicio de Salud Metropolitano Central
Victoria Subercaseaux #381, Santiago, Chile



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del Paciente

Rut _____ Ficha _____

Representante/Tutor _____ Rut

Nombre del profesional a cargo del estudio

Fecha ____ / ____ / ____

En que consiste:

Individualizar la antibioticoterapia en el paciente hospitalizado en la Unidad de Paciente Crítico es importantísimo para poder ofrecer el mejor tratamiento y tratar de revertir su condición de gravedad.

En este caso, se administrará una dosis de antibiótico (Vancomicina) en un régimen de dosificación distinta a la habitual pero siempre dentro de la misma dosis indicada por el médico especialista, con el fin de entregar un tratamiento lo más rápido y

efectivo posible, contra algún cuadro infeccioso que se manifieste, considerando la gravedad del paciente.

Riesgos Comunes:

Uno de los riesgos más comunes es que puede existir un deterioro de la función renal, para lo cual se hará un seguimiento exhaustivo y permanente con el fin de evitar y revertir esta complicación en el caso que se presente.

Riesgos Personalizados:

Otro riesgo que puede manifestarse son las reacciones de tipo alérgicas, por lo cual al momento del ingreso a la unidad, el paciente y/o tutor debe informar al médico tratante si en el paciente existen antecedentes de alergia o hipersensibilidad para algún medicamento.

Alternativas Posibles:

La indicación de este tratamiento será siempre indicada por el médico especialista y visado por el equipo de infectología como la mejor alternativa para el manejo y tratamiento de posibles cuadros infecciosos. Esto es un procedimiento de rutina que esta implícito dentro de los protocolos y normativas internas del hospital.

Antes de firmar este formulario, no dude en pedir cualquier aclaración adicional que desee.

Si rehusó mi participación, no será afectada mi atención en esta unidad.

Declaro que he sido informado por el profesional de los posibles riesgos de esta práctica, que me han explicado las posibles alternativas y que sé que, en cualquier momento, puedo revocar mi consentimiento.

Estoy satisfecho con la información recibida, he podido formular toda clase de preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

Nombre del Paciente

Firma del Paciente o Representante

Nombre del Representante

Firma del Representante

Nombre del Profesional

Firma del Profesional

