

## Primeras experiencias de monitorización de vancomicina en un Hospital General de Especialidades

### First experiences of monitoring of vancomycin in a General Hospital of Specialties

Félix Gómez-De Rueda<sup>1</sup>, Inmaculada Elsegui Horno<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Eugenia Tena-Sempere<sup>2</sup>,  
Alicia Gómez-Rodríguez<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> José Rodríguez Sanz<sup>3</sup>, Florentina Horno-Ureña<sup>1</sup>

1. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario de Jaén.

2. Servicio de Oftalmología, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos, Sevilla.

3. Subdirección de Enfermería, Complejo Hospitalario de Jaén.

#### Artículo original Original Article

##### Correspondencia Correspondence

Félix Gómez De Rueda  
Complejo Hospitalario de Jaén. Avda.  
Ejército Español, 10. CP: 23007. Jaén.  
felixj.gomez.sspa@juntadeandalucia.es

##### Financiación Fundings

The authors have received no payment  
in the preparation of this manuscript/  
Los autores no han recibido financiación  
alguna durante la preparación de este  
manuscrito.

##### Conflicto de interés Competing interest

The authors have received no payment  
in the preparation of this manuscript/  
Los autores no han recibido financiación  
alguna durante la preparación de este  
manuscrito.

Received: 23.09.2016  
Accepted: 20.12.2016

#### RESUMEN

<http://dx.doi.org/10.4321/S2340-98942016000400004>

**Introducción:** vancomicina es un antibiótico eficaz para el tratamiento de infecciones por gérmenes grampositivos, sin embargo la toxicidad renal asociada a su uso, ha relegado su utilización a líneas secundarias de uso. Este hecho ha consolidado el tratamiento empírico con antibióticos más caros.

**Objetivo:** analizar los datos de monitorización de vancomicina y valorar la eficiencia frente al uso de otros antibióticos.

**Método:** estudio observacional donde se analiza la monitorización farmacocinética de vancomicina y la eficiencia de una Unidad de Farmacocinética Clínica, con una población de 137 pacientes ingresados en un hospital general de especialidades.

**Resultados:** la utilización de vancomicina en primera intención, supuso un ahorro de 16.472,82€ respecto al uso de daptomicina y de 83.039,83€ respecto al de linezolid. No obstante, el 18% de nuestra muestra no pudo ser tratado con vancomicina, lo que hace necesario disponer de otros fármacos.

**Palabras clave:** vancomicina; monitorización; farmacocinética clínica.

#### ABSTRACT

**Introduction:** vancomycin is an effective antibiotic for the treatment of infections due to Gram-positive germs, however renal toxicity associated with its use, has relegated its use to use secondary lines. This fact has consolidated the empirical treatment with more expensive antibiotics.

**Objective:** to analyze the data of monitoring of vancomycin and rating the efficiency facing the use of other antibiotics.

**Materials and methods:** observational study where discusses monitoring pharmacokinetics of Vancomycin and a unit of pharmacokinetics clinical efficiency, with a population of 137 patients admitted to a general hospital specialties.

**Results:** the use of Vancomycin in first intention meant a savings of € 16.472,82 regarding the use of € 83.039,83 the linezolid and daptomycin. However, 18% of our sample not could be treated with Vancomycin, making it necessary to have other drugs.

**Key words:** vancomycin; monitoring; clinical pharmacokinetics.

## INTRODUCCIÓN

Desde su aislamiento en 1956 y posterior autorización en 1958 por la FDA (Food and Drug Administration), vancomicina (VCM) ha sido el antibiótico (ATB) de elección para el tratamiento de infecciones por grampositivos G(+) en el entorno hospitalario. Los glucopéptidos son moléculas de estructura compleja que actúan sobre la pared bacteriana inhibiendo la síntesis del peptidoglicano, y cuyos principales representantes son vancomicina y teicoplanina. Antibiótico natural aislado por primera vez en una muestra de suelo procedente de Borneo, es el producto de cepas de *Streptomyces orientalis*.

Los cultivos de fermentación de este microorganismo resultaron ser bactericidas frente a cepas de estafilococos y otras bacterias G(+) y cuya utilidad radicaba en que cubría el vacío terapéutico existente hasta entonces, para el tratamiento de infecciones por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina.

Posteriormente y debido a la aparición de  $\beta$ -lactámicos resistentes a penicilinasas como meticilina, seguida de cefalosporinas y lincomicina, su uso fue relegado a un segundo plano. Sin embargo, dos acontecimientos hicieron que a partir de los años 80 se revalorizara el uso de vancomicina, una su introducción para el tratamiento de la enterocolitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, aunque ello fue en parte responsable de la aparición de enterococos resistentes a vancomicina (ERV), y dos, la aparición de cepas de patógenos resistentes a otros antimicrobianos (*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM)<sup>1,2</sup> y *Streptococcus pneumoniae* penicilin resistente).

En la actualidad, algunas desventajas descritas en la literatura, como la toxicidad renal<sup>3</sup>, una campaña comercial desleal por parte de la industria farmacéutica y la aparición de antibióticos (ATB) de amplio espectro como linezolid o daptomicina, han hecho de vancomicina, un antibiótico en continuo desuso.

Sin embargo, Weston et al<sup>4</sup> concluyeron en su trabajo la similitud de eficacia entre vancomicina y daptomicina, a pesar de considerar pacientes con función renal alterada. Igualmente Stephen et al<sup>5</sup> demostraron en su trabajo que daptomicina y vancomicina alcanzaron tasas similares de éxito y tolerabilidad, confirmando la posibilidad de uso de daptomicina en el caso de falta de eficacia o tolerabilidad de vancomicina.

No obstante, VCM ha logrado mantenerse entre las primeras opciones del arsenal terapéutico hospitalario por su actividad bactericida frente a G(+), y donde la aparición de resistencias frente a ella, ha sido un hecho casi anecdótico hasta hace poco tiempo<sup>6,7,8,9</sup>.

Posiblemente las unidades de farmacocinética clínica (UFCC) sean en la actualidad el caballo de batalla de muchos hospitales, ya que debido a la inexistencia de éstas, no es posible la determinación de niveles plasmáticos de determinados antibióticos (ATB). A su vez, esta técnica de monitorización es de gran utilidad en el ajuste de dosis individualizada por paciente, desmitificando así los efectos adversos de aminoglucósidos y glicopéptidos en cuanto a toxicidad se refiere.

Dada esta situación, las UFCC cobran importancia ante una infección por G(+), ya que permiten el uso de VCM en primera intención, pudiendo tener monitorizada su actividad sobre la infección al tiempo que permiten tener controlada la toxicidad renal.

El uso de antibióticos de amplio espectro sin valorar la posibilidad de utilización de VCM, puede llegar a originar importantes repercusiones sobre determinados nichos biológicos y notables desviaciones económicas en los presupuestos sanitarios.

El objetivo de nuestro trabajo es el análisis de datos de utilización de VCM mediante monitorización farmacocinética, frente a otros ATB en un hospital de tercer nivel del sur de España, valorando su eficiencia.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Diseño y ámbito del estudio

Estudio de 137 casos consecutivos, prospectivo y unicéntrico en el que fueron revisadas todas las determinaciones de vancomicina de los últimos cinco meses realizadas a petición de los diferentes servicios médicos.

Para ello fue utilizado el impreso de solicitud para extracción sanguínea de antibióticos, el cual fue desarrollado por especialistas del Servicio de Farmacia Hospitalaria del centro objeto de estudio. Igualmente se revisaron los formularios que se diseñaron para normalizar las horas de extracción de muestras de sangre para el cálculo de  $C_{max}$  y  $C_{min}$  (pico y valle respectivamente).

Para tener certeza de las determinaciones seriadas, fueron revisadas todas las historias médicas de los pacientes a través de la aplicación corporativa DAH® -Diraya Atención Hospitalaria- de los últimos cinco meses (2-Diciembre-2015 hasta 29-Abril-2016).

Los datos consignados en el formulario para la recogida de datos fueron: datos antropométricos como peso (kg) y talla (cm), fecha de extracción, antibiótico a determinar/monitorizar, pauta del fármaco (mg/h) en la administración previa a la extracción, hora de inicio y fin de la última dosis, hora exacta de la extracción y tipo de tubo para hacer la extracción.

Por norma general y según bibliografía consultada, se consensuó hacer la extracción treinta minutos antes de la siguiente dosis para la determinación del valor «valle» y de treinta a sesenta minutos después para el cálculo del valor «pico».

Se asumió el cálculo de estos valores considerando un comportamiento cinético lineal en régimen de dosis múltiples, para lo que hubo que esperar hasta alcanzar el estado de «equilibrio estacionario» ( $C_{ee}$ ), el cual se alcanzó una vez transcurridas de 3-6 veces la semivida plasmática del antibiótico.

Se incluyeron un total de ocho Unidades de Gestión Clínica (UGCs): unidad de cuidados intensivos, medicina interna, nefrología, enfermedades infecciosas, cardiología, oftalmología, pediatría y cirugía vascular.

Acorde a las normas básicas de seguridad del paciente, para todas las determinaciones hubo que comprobar su función renal (filtrado glomerular), así como el hemograma y parámetros analíticos como urea, proteína C reactiva (PCR) y creatinina sérica.

## POBLACIÓN

La población considerada para el estudio, fueron todos los ingresos con infección o sospecha de la misma por G(+) que se produjeron en el periodo descrito distribuidos por UGC. Dicha población fue diferenciada entre adulta (109) y pediátrica (28).

El 44% fueron mujeres y la edad media fue de 56 años con un rango de (32 a 68) en la población adulta, mientras que en la población pediátrica el 60% fueron hombres.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las monitorizaciones promedio de VCM según la duración de la estancia fueron 1,5 en adultos y 2,75 en niños (IC95% 1,98 a 2,27). También se calculó el valor medio de creatinina sérica (creatinemia) de toda la muestra estudiada siendo de 2,81 mg/dl (IC95% 2,67 a 2,95), teniendo en cuenta el rango de nuestro laboratorio de referencia (0,6-1,3 mg/dl). La creatinina sérica pediátrica se mantuvo dentro de la normalidad.

Otro de los parámetros considerados fue la medición de días promedio hasta el inicio de la monitorización, obteniendo valores de 4,78 días en adultos y 3,5 días en pediatría. La estancia media de hospitalización fue de 12,7 días (IC95% 11,94 a 13,46).

Respecto a los niveles de VCM, el 37,04% en adultos y el 25% en niños, se mantuvieron en rango terapéutico durante la monitorización, mientras que la situación de infra/so-

breosificación fue observada en el 62,96% de adultos y en un 75% de los infantes, lo que exigió un reajuste de dosis o espaciamiento recomendado de administración por parte del Servicio de Farmacia.

No obstante, de los 137 usuarios motivo de seguimiento analítico, en el grupo de adultos (109), hubo que hacer 82 intervenciones farmacéuticas con modificación y ajuste de dosis y 55 mantenimientos. En el grupo pediátrico, hubo que realizar 18 modificaciones y 10 mantenimientos.

Finalmente, para la estimación económica, se llevó a cabo el cálculo de las Dosis Diarias Definidas (DDD), que fueron de 898 para la presentación de VCM de 1g, 279,4 para la de VCM de 0,5g y 845 para la especialidad de Linezolid (LNZ) de 0,6g.

Estos datos fueron calculados según la siguiente fórmula.

$$\text{DDD} = \frac{\text{gramos prescritos (n}^\circ \text{ unidades prescritas} \times \text{gramos de la presentación)}}{\text{gramos DDD (valor internacional)}}$$

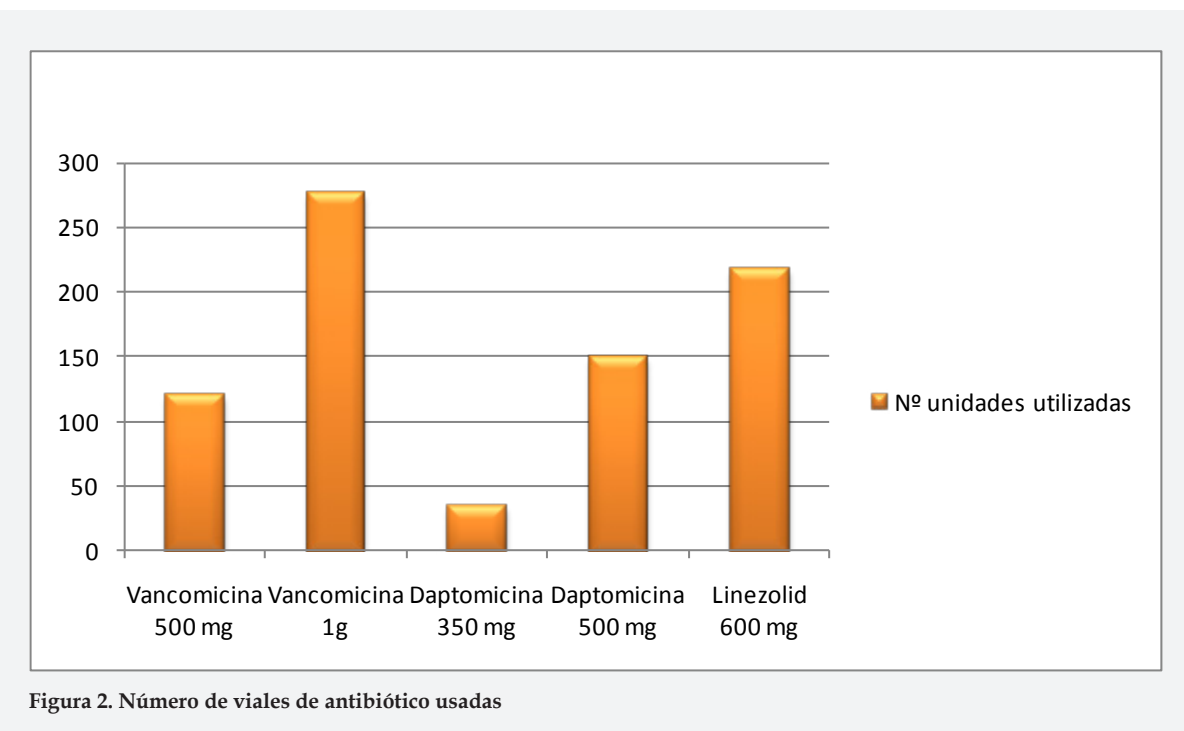
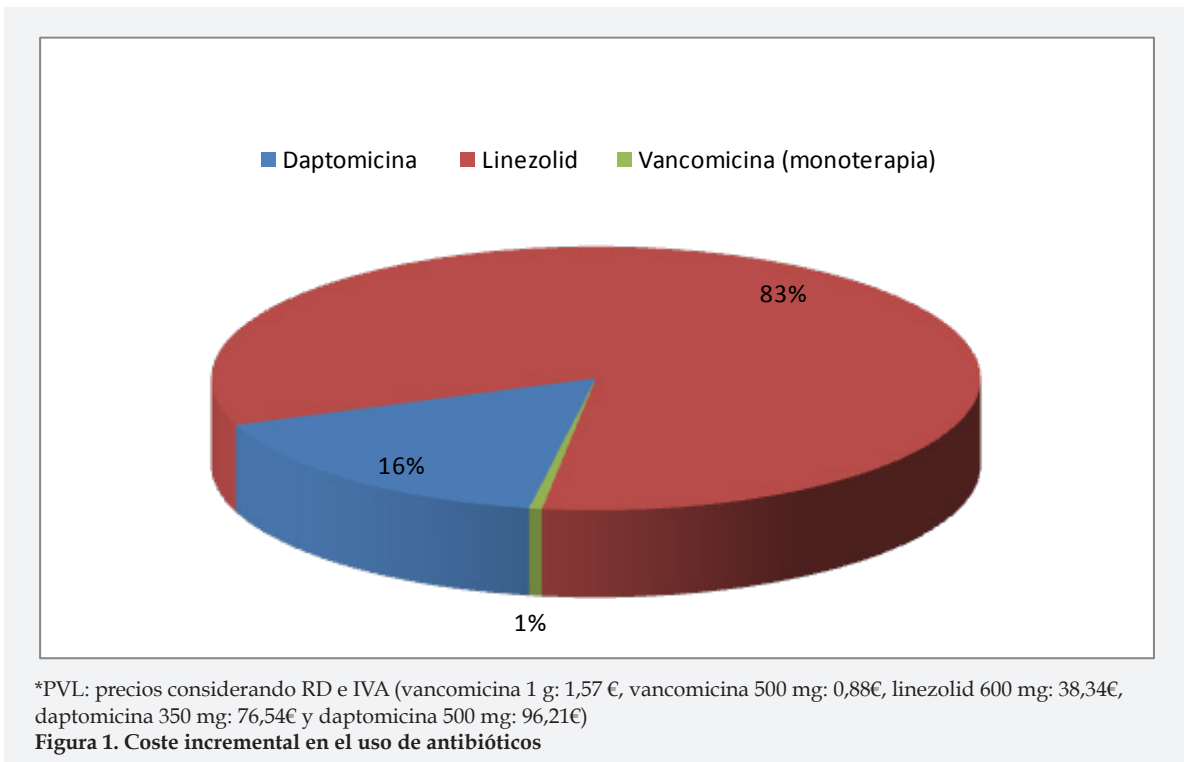
Por otro lado, el precio medio de VCM y de los antibióticos alternativos durante el periodo de estudio fue el mostrado en la figura 1.

El consumo de VCM durante el periodo de estudio para los 137 pacientes fue de 398 viales, de los cuales 277 correspondieron a la presentación de 1g y 121 a la de 500 mg. Según estos datos, el coste total de consumo de VCM, supuso a nuestro centro un impacto económico de 541,37€.

Dado que VCM debe ser considerado un antibiótico de primera elección en infecciones por G(+), la posibilidad de uso de cualquiera de los otros dos antimicrobianos considerados como posibles tratamientos de elección, hubiesen constituido una desviación económica significativa respecto al comparador.

Simultáneamente fue calculándose, en función del peso corporal, la dosis de daptomicina que según indicación, debía haberse utilizado en los pacientes motivo de estudio. De este antibiótico (ATB), tenían que haberse utilizado 184 unidades, de las que 149 unidades correspondían a la presentación de 500 mg y 35 a la de 350 mg. El importe del tratamiento hubiese sido de 17.014,19€, por lo que habría supuesto un coste incremental de 16.472,82€.

En el caso de linezolid, el número de bolsas que hubiese sido necesario usar, ascendería en nuestra población de estudio a 218 bolsas, que teniendo en cuenta una duración media estimada de 10 días, supondría un coste total de 83.581,2€. El coste incremental respecto al comparador sería de 83.039,83€.



Todos estos cálculos se obtuvieron de recomendar el tratamiento con VCM como primera intención, en aquellos pacientes en los que estaba indicada por sensibilidad (confirmado por antibiograma) o en aquellos otros en los que se recomendó su uso, asumiendo la seguridad de estar respaldados por la monitorización.

Algunos de los pacientes de nuestro trabajo (18%), tuvieron que ser tratados con alguno de los tratamientos alternativos, bien por razones de eficacia o por toxicidad.

## CONCLUSIONES

La monitorización farmacocinética de VCM es eficiente, y permite al clínico considerar este antibiótico como una opción segura y fiable con medicamentos parcialmente relegados por inherente toxicidad.

## REFERENCIAS

- Walsh T, Howe RA. The prevalence and mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol* 2002; 56:657-75.
- Lowy FD. Antimicrobial Resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation* 2003; 111(9):1265-73.
- Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(9):1243-55.
- Weston A, Golan Y, Holcroft C, Snyderman DR. The efficacy of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in patients with impaired renal function. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(11):1533-1539.
- Stephen Y. Lianga, Hani N. Khaira, Jay R. McDonald, Hilary M. Babcock, and Jonas Marschall. Daptomycin vs. vancomycin for osteoarticular infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): A nested case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(4): 659-664.
- Kim HB, Lee YS, Kim BS, Cha JO, Kwon SU, Lee HJ, Suh JT, Rheem I, Kim JM, Shin BM, Kim MN, Lee K, Lee CS, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Prevalence and clinical implications of *Staphylococcus aureus* with a vancomycin MIC of 4 microg/ml in Korea. *Microb Drug Resist* 2006; 12(1):33-8.
- Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(1):16-23.
- Goldstein FW, Kitzis MD. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: no apocalypse now. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:761-5.
- Rybak MJ, Akins RL. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate glycopeptide resistance: clinical significance and treatment options. *Drugs* 2001; 61(1):1-7.