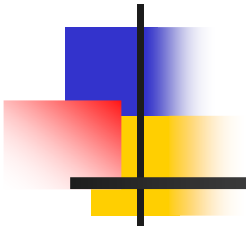


Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica

PK.gen

Monitorización de la vancomicina

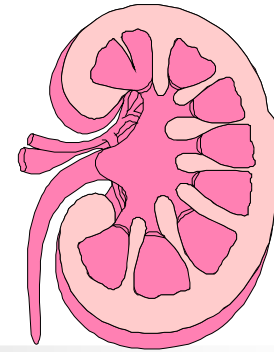




Generalidades

- Antibiótico glicopeptídico
- Inhibición de la pared celular
- Bactericida
- Actividad preferente sobre gram +
 - *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes
 - Enterococos y otros estreptococos
 - *Clostridium difficile*
 - *Listeria monocytogenes*

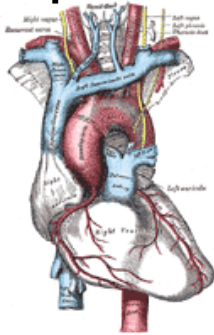
Características farmacocinéticas



- Baja unión a proteínas plasmáticas
- Eliminación renal sin metabolismo
- $V_d = 0.41 \text{ L/kg}$
- $Cl =$ filtración glomerular
- $T_{1/2} = 6$ horas en pacientes con función renal normal. Aumenta en ancianos
- Modelo bicompartimental

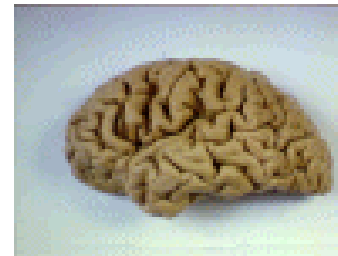
Distribución

Fluido pericárdico



6,7 mcg/ml
(5,4 – 8)

Fluido cerebroespinal



Meninges normales: 0 mcg/ml
Meninges inflamadas: 2,5 mcg/ml

Fluido pleural
Fluido sinovial
5,7 mcg/ml

Tejidos post-mortem
5-34 mcg/g



Determinación del Cl_{cr}

- Vancomicina 1g/12h iv + gentamicina durante 14 días
- Peso = 48 kg
- Talla = 167 cm
- Edad = 51 años
- Cr_s = 1,25 mg/dl

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - Edad) * Peso}{72 * Cr_s} * 1 = \frac{(140 - 51) * 48}{72 * 1,25} = 47 \text{ ml/min}$$



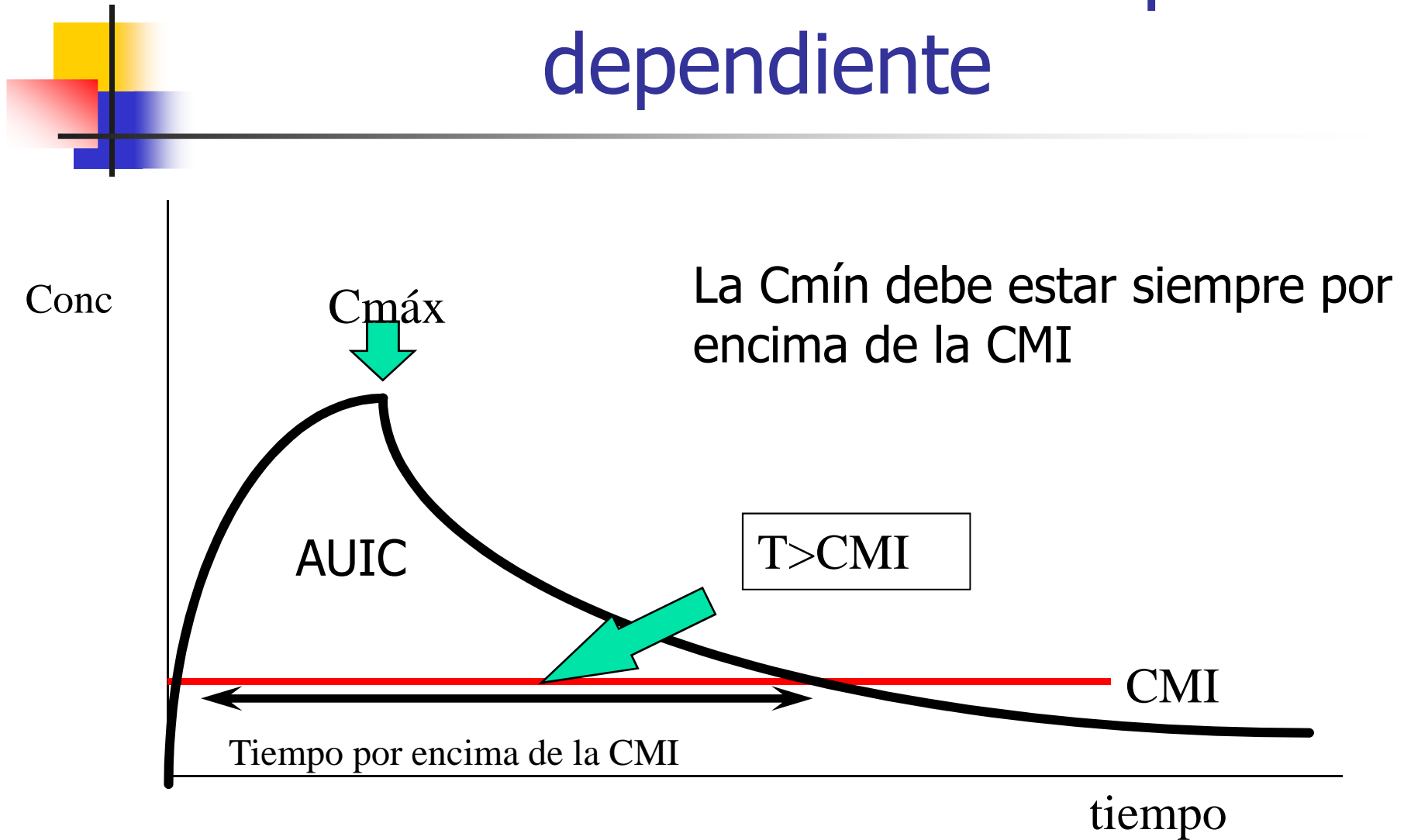
NIVELES PLASMATICOS

FECHA	DOSIS	NIVELES
29-01-02	1g/12h	Vcn= 25 mg/l Genta= 2,3 mg/l
3-02-02	0.5 g/12	Vcn= 17,2 mg/l
5-02-02	750/24	Vcn=8,5 mg/ml Genta=1,38 mg/ml

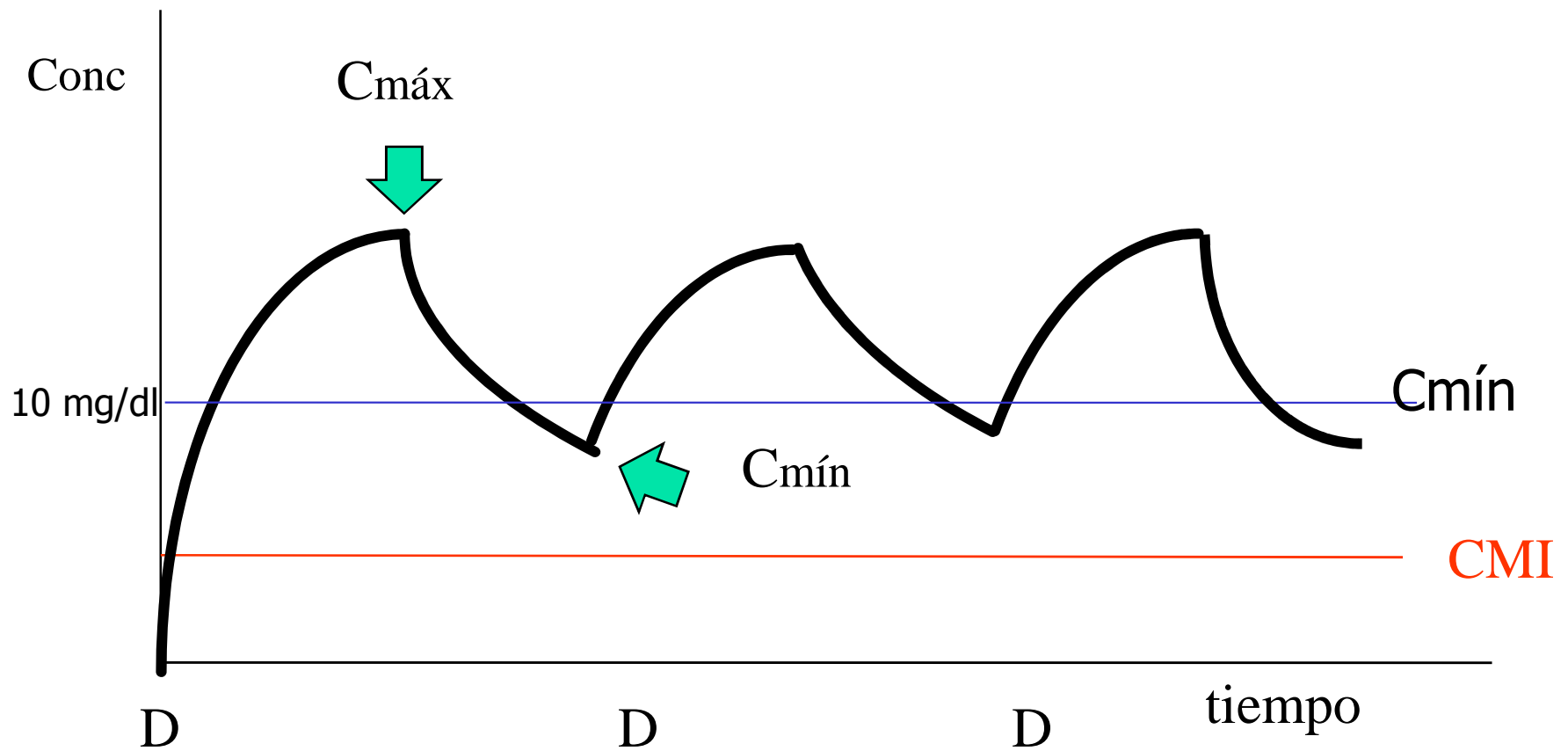


Estrategia de muestreo

Acción bactericida tiempo dependiente



Cmín y CMI

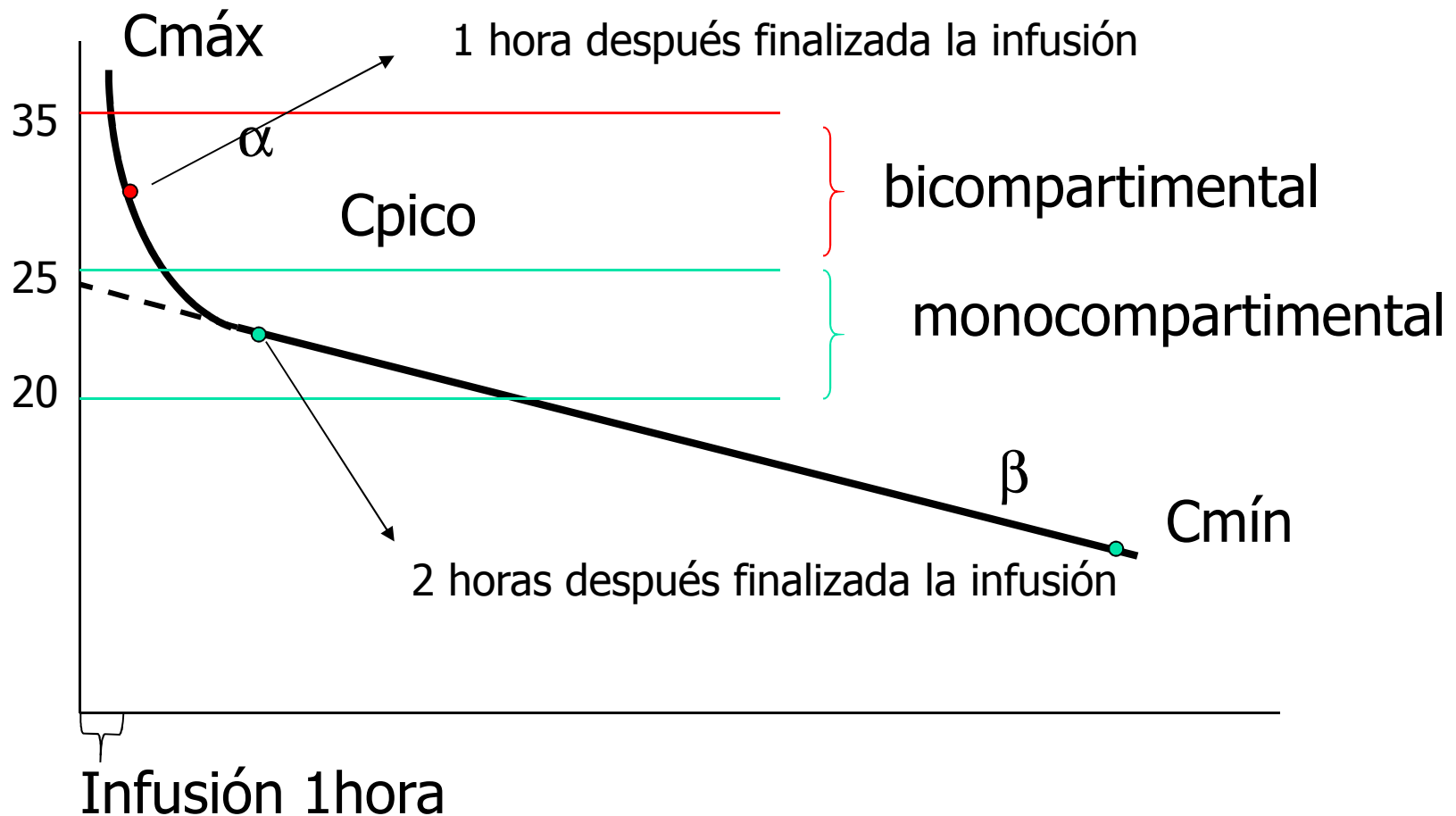




Problemas en la determinación del pico

- Depende del tiempo de muestreo
 - Un pico de 40 mg/l tiene diferente significado si la muestra se toma al final de la infusión o 1 o 2 horas más tarde
- La eficacia no depende de la concentración alcanzada

Modelo bicompartimental para la vancomicina





Concentración valle

- Rango terapéutico: 10-15 mg/l
- Debe permanecer por encima de la CMI durante todo el intervalo de admon
 - Concentraciones por debajo de la CMI se han asociado a fallo terapéutico.
 - CMI para mayoría gérmenes 1.5 mg/l.
- Por encima de 10 mg/l hay mayor riesgo de nefrotoxicidad



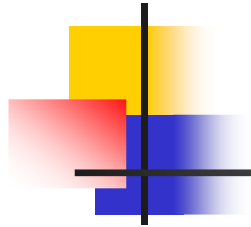
Estrategia de muestreo

- Medir solo concentraciones valle
- Extracción de la muestra justo antes de administrar la siguiente dosis
- 1º nivel en estado estacionario (3ª - 5ª dosis)
- 1 nivel semanal o cada 3 días si cambia la función renal o tratamiento con nefrotóxicos



Candidatos a monitorización

- Dosificación no individualizada
- Administración de vancomicina con nefrotóxicos (AMG y Anfo B entre otros).
- Tratamiento durante más de 10 días (endocarditis, osteomielitis)
- Insuficiencia renal
- Función renal inestable
- Prematuros
- Dosis altas (meningitis)
- Fibrosis quística
- Quemados



Toxicidad y concentraciones séricas de vancomicina



Nefrotoxicidad vancomicina

- Incidencia 5 - 15%.
- Mayor incidencia con las formulaciones antiguas.
- Factores riesgo
 - Niveles valle >10 mg/l
 - Duración >21 días
 - Administración concomitante con aminoglucósidos





Nefrotoxicidad y niveles séricos de vancomicina

Concentraciones valle > 10 mcg/ml se han asociado con un aumento del riesgo de nefrotoxicidad

Ryback et al (1990)

	Grupo no nefrotóxicos (n=209)	Grupo nefrotóxicos (n=22)
Edad (a)	38,7 ± 13,7	45,5 ± 16,2
Días tto	20,0 ± 14,0	30,1 ± 17,5 *
Conc. Valle (mg/l)	11,3 ± 6,7	17,6 ± 7,6*

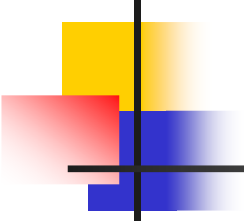
RR nefrotoxicidad conc>10mg/l = 9



Nefrotoxicidad y niveles séricos de vancomicina

Zimmermann et al (1995)

	Grupo no nefrotóxicos (n=37)	Grupo nefrotóxicos (n=8)
Edad (a)	60,4 ± 19,5	58,2 ± 15,8
Conc. Pico (mg/l)	29,7 ± 7,0	44,5 ± 9,8 *
Conc. Valle (mg/l)	10,2 ± 3,8	23,2 ± 2,3*
Dosis (g/día)	1,4 ± 0,48	2,1 ± 0,42*



Riesgo relativo de nefrotoxicidad

Elting et al (1998)

	Conc. Valle <10 mg/l (no expuestos)	Conc. Valle ≥ 10 mg/l (expuestos)
Nefrotoxicidad	29	41
No nefrotoxicidad	160	106
Total	189	147

$$RR = \frac{41/147}{29/189} = \frac{0,278}{0,153} = 1,82$$



Duración del tratamiento y nefrotoxicidad

Duración tratamiento	n	Nefrotoxicidad
<7 días	389	45 (12%)
7-14 días	175	30 (17%)
>14 días	162	52 (32%)

Elting et al (1998). Risk and outcomes of vancomycin – associated toxicity in general oncology practice. Cancer 1998; 83: 2597 – 607.

Vancomicina con aminoglucósidos

Autor (año)	n	% nefrotoxicidad		
		VCN	AMG	VCN+AMG
Ryback (1990)	231	5	11	22
Goetz (1993)	126	19	12	24
Salama (1993)	492	0	4.5	25

Vancomicina + gentamicina > gentamicina > vancomicina

Influencia de la edad en la nefrotoxicidad por VCN

Edad $73,6 \pm 8,5$ a.

Clcr = $45,4 \pm 21,7$ ml/min

Nefrotoxicidad: 28/148 (19%)



Edad $37,9 \pm 12,4$ a.

Clcr = $88,9 \pm 36,8$ ml/min

Nefrotoxicidad: 11/141 (7,9%)



Vance-Bryan et al. A comparative assessment of vancomycin – associated nephrotoxicity in the young versus the elderly hospitalized patient. JAC 1994; 33: 811-21