

# **PROTOCOLO PARA LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA EN ADULTOS**

## ÍNDICE

<b>1. OBJETIVO</b> .....	<b>3</b>
<b>2. POBLACIÓN DIANA</b> .....	<b>3</b>
<b>3. RECURSOS MATERIALES</b> .....	<b>3</b>
<b>4. RESPONSABILIDADES</b> .....	<b>4</b>
<b>5. DEFINICIONES</b> .....	<b>4</b>
<b>6. METODOLOGÍA</b> .....	<b>5</b>
<b>6.1 Solicitud de una nueva monitorización farmacocinética</b> .....	<b>5</b>
Pasos para la solicitud de PIC al servicio de Farmacia:.....	5
<b>6.2 Petición de niveles de antibióticos y extracción de muestras.</b> .....	<b>7</b>
Normas para la correcta obtención de muestras:.....	7
<b>6.3 Recomendaciones para la dosificación y monitorización farmacocinética de vancomicina.</b> .....	<b>8</b>
6.3.1 Infusión Intermitente de vancomicina. ....	8
6.3.2 Infusión continua de vancomicina. ....	11
6.3.3 Índices farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) relacionados con la eficacia y toxicidad. ....	12
<b>7. BIBLIOGRAFIA.</b> .....	<b>15</b>
<b>ANEXO I: Longitud cubital para la estimación de la talla</b> .....	<b>16</b>
<b>ANEXO II: Circunferencia braquial (CB) para la estimación del peso.</b> .....	<b>17</b>
<b>ANEXO III: Cálculos antropométricos</b> .....	<b>18</b>

## 1. OBJETIVO

Describir la metodología utilizada para realizar una adecuada monitorización y seguimiento farmacocinético de los pacientes ingresados en tratamiento con vancomicina. El objetivo último es optimizar la dosificación de antibióticos para mejorar la eficacia clínica y microbiológica, reducir la toxicidad y prevenir las resistencias bacterianas.

## 2. POBLACIÓN DIANA

Pacientes ingresados con infección activa en tratamiento antibiótico empírico o dirigido con vancomicina, con una duración esperada de tratamiento >5 días, que cumplan alguno de los siguientes **criterios de selección**:

1. Insuficiencia renal aguda o crónica sin técnicas de reemplazo renal.
2. Pacientes mayores de 70 años con insuficiencia renal crónica.
3. Pacientes obesos (IMC  $\geq 30$ ) y/o desnutridos (IMC  $\leq 18$ ).
4. Pacientes críticos.
5. Pacientes hematológicos.
6. Infecciones severas o de difícil acceso (neumonía, meningitis, osteomielitis, endocarditis) cuyo nivel objetivo se encuentre en márgenes altos.
7. Infecciones graves por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM): bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, infección de prótesis articular, neumonía, infección del sistema nervioso central y pacientes críticos con sepsis o shock séptico.
8. Microorganismos con elevada CMI ( $\geq 1,5$ mg/L).
9. Fármacos concomitantes nefrotóxicos (piperazilina/tazobactam, aminoglucósidos, colistina, anfotericina B, ciprofloxacino, ganciclovir, furosemida).
10. Dosis altas de vancomicina >4g/día.

## 3. RECURSOS MATERIALES

- Historia clínica electrónica HCIS.
- Excel de seguimiento farmacocinético de pacientes ACTIVOS.
- Resultados analíticos (niveles de antibiótico) y microbiológicos (CMI).
- Programa de monitorización farmacocinética PKS® o MwPharm®.

#### 4. RESPONSABILIDADES

Definir las responsabilidades específicas y acciones que llevará cada responsable durante el procedimiento.

RESPONSABLE	FUNCIÓN
<b>Médico responsable del paciente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solicitud a Farmacia de nuevas monitorizaciones terapéuticas de vancomicina mediante parte de Interconsulta (PIC).</li> <li>- Seguimiento y valoración del paciente junto con el farmacéutico para el ajuste posológico y su prescripción en HCIS.</li> <li>- Petición en HCIS de los niveles plasmáticos de antibióticos. También podrán ser solicitados por el farmacéutico según se acuerde con el médico responsable.</li> </ul>
<b>Farmacéutico responsable del área de farmacocinética</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Realizar el seguimiento de los niveles plasmáticos obtenidos y recomendar el ajuste posológico óptimo mediante el programa PKS® o MwPharm®, así como la fecha y hora recomendada de próxima monitorización.</li> <li>- Recomendar al médico responsable la posibilidad de iniciar la monitorización antibiótica de aquellos pacientes que cumplan criterios.</li> </ul>
<b>Enfermería</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extracción de las muestras de sangre solicitadas y su envío a análisis clínicos.</li> <li>- Registro en HCIS, en el parte de enfermería, la hora de extracción de la muestra, así como la hora de inicio de la administración de vancomicina.</li> </ul>
<b>Análisis clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar la concentración plasmática de vancomicina.</li> <li>- Notificar los resultados obtenidos en HCIS.</li> </ul>
<b>Microbiólogo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Notificar al farmacéutico y médico responsable del paciente los resultados de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de los microorganismos aislados.</li> </ul>

#### 5. DEFINICIONES

**Farmacocinética:** Estudia la evolución temporal de las concentraciones de antimicrobianos y sus metabolitos en diferentes fluidos y tejidos del organismo. Depende de las características del antibiótico y del propio paciente.

**Farmacodinamia:** Estudia la relación entre la exposición al antimicrobiano y los efectos clínicos o microbiológicos (eficacia y toxicidad). Depende de las características del microorganismo (CMI).

**Concentración máxima o pico (C<sub>máx</sub>):** concentración máxima de fármaco en la sangre que se alcanza tras la administración de una determinada dosis.

**Concentración mínima o valle (C<sub>min</sub>):** concentración mínima de fármaco en la sangre que se obtiene al final del intervalo terapéutico, inmediatamente antes de la administración de la nueva dosis. Es un marcador subrogado del AUC<sub>0-24h</sub>.

**Concentración en el estado estacionario (C<sub>ss</sub>):** concentración de fármaco en la sangre que se mantiene de manera estable durante una infusión continua de antibiótico.

Área bajo la curva de niveles plasmáticos durante 24 horas ( $AUC_{0-24}$ ): parámetro farmacocinético que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica en un periodo de 24 horas. Representa la exposición acumulada al fármaco durante un intervalo de tiempo definido.

Volumen de distribución ( $V_d$ ): Volumen teórico de fluido al cual accede el fármaco para mantener la misma concentración en todos los órganos y compartimentos que en la sangre. Está relacionado con la distribución del fármaco en el organismo. Se expresa en L/kg

Semivida de eliminación ( $T_{1/2}$ ): Tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en disminuir a la mitad de su valor inicial. Se expresa en horas. Permite determinar el intervalo óptimo entre dosis.

Concentración mínima inhibitoria (CMI): La menor concentración de antibiótico que inhibe completamente el crecimiento del microorganismo detectado a simple vista tras un periodo de incubación de 18-24h, con un inóculo estándar de aproximadamente 105 UFC/mL.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 Solicitud de una nueva monitorización farmacocinética al Servicio de Farmacia.

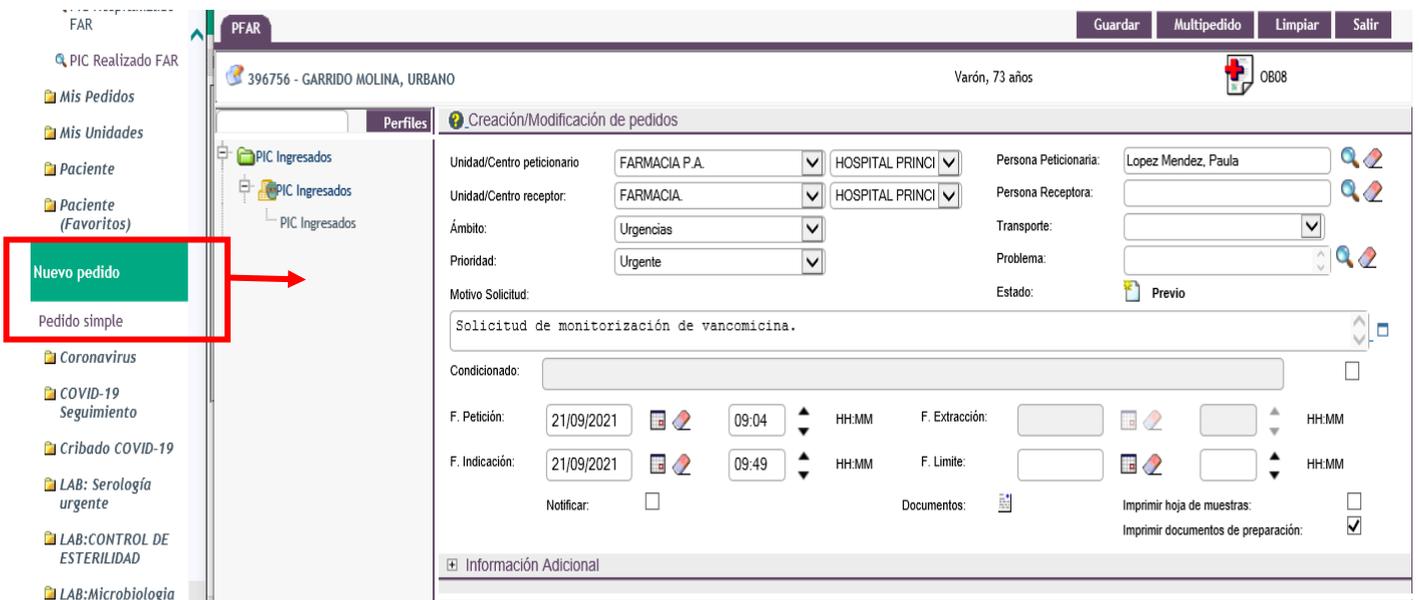
Para solicitar al Servicio de Farmacia la monitorización terapéutica de vancomicina en un nuevo paciente, se realizará mediante **Parte de Interconsulta (PIC)** indicando:

- Solicitud de monitorización terapéutica de vancomicina.
- Breve resumen de la situación clínica del paciente.
- Peso y talla más actual (**Anexo I y II** para la estimación de la talla y peso si no se dispone de los datos e imposibilidad de tallaje/peso en el ingreso)

En cualquier caso, podrán solicitarse niveles de vancomicina fuera de este protocolo, por parte del médico responsable del paciente, haciéndose cargo del seguimiento de los niveles plasmáticos y el ajuste posológico.

#### **Pasos para la solicitud de PIC al servicio de Farmacia:**

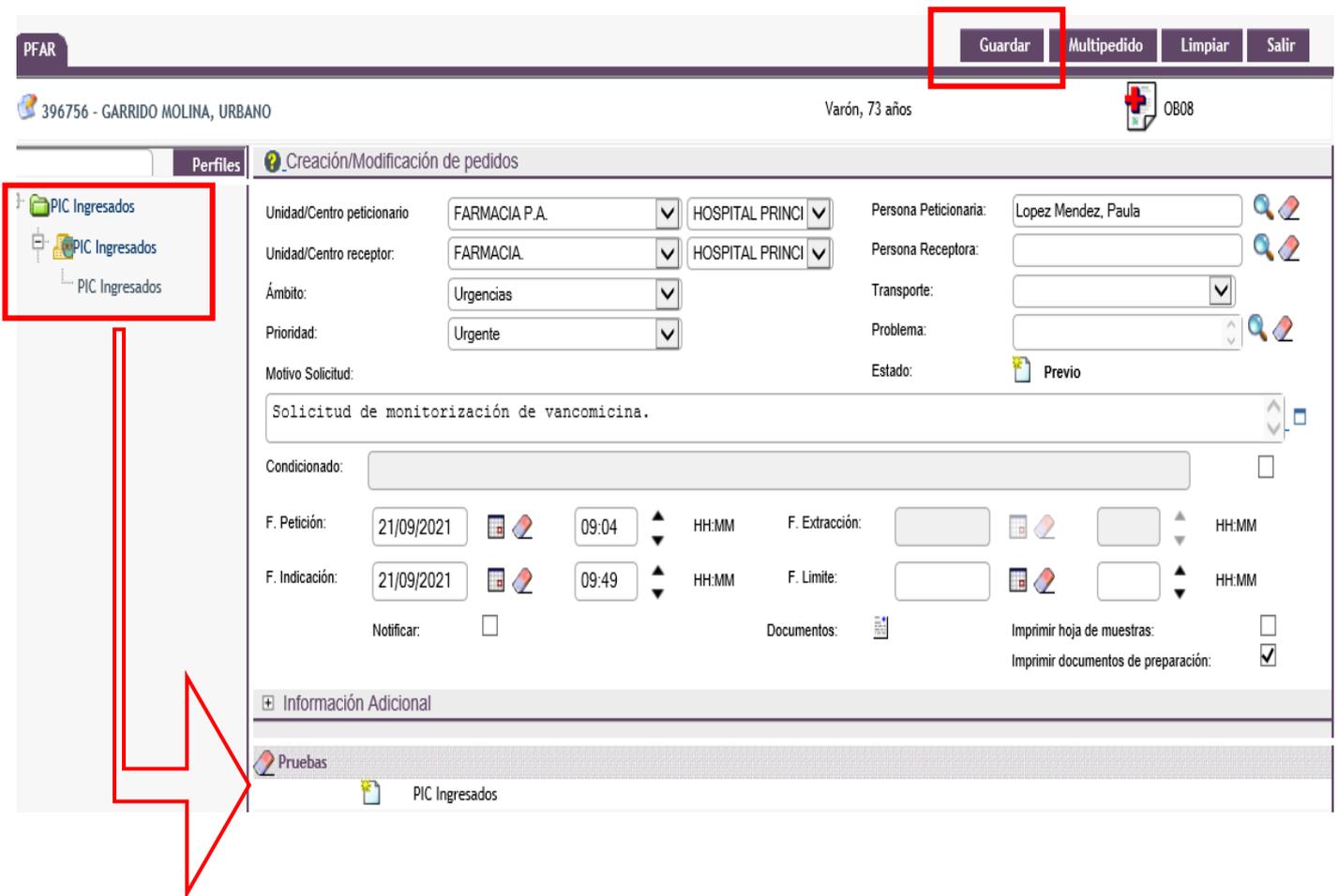
1. Abrir en HCIS, la historia clínica del paciente.
2. En la parte izquierda de HCIS, seleccionar "Nuevo pedido" → "Pedido simple"



The screenshot shows the HCIS interface for creating a new order. On the left sidebar, the 'Nuevo pedido' button is highlighted with a red box, and an arrow points to the 'Pedido simple' option. The main form area is titled 'Creación/Modificación de pedidos' and contains the following fields:

- Unidad/Centro peticionario: FARMACIA P.A.
- Unidad/Centro receptor: FARMACIA
- Ambito: Urgencias
- Prioridad: Urgente
- Motivo Solicitud: Solicitud de monitorización de vancomicina.
- Estado: Previo
- Condicionado:
- F. Petición: 21/09/2021 09:04 HH:MM
- F. Extracción: HH:MM
- F. Indicación: 21/09/2021 09:49 HH:MM
- F. Limite: HH:MM
- Notificar:
- Documentos:
- Imprimir hoja de muestras:
- Imprimir documentos de preparación:

3. En la nueva ventana, seleccionar:
  - Unidad/Centro receptor: FARMACIA
  - Motivo de solicitud: Solicitud de monitorización de vancomicina y breve resumen de la situación clínica del paciente.
4. En el apartado de la izquierda de la misma ventana, desplegar "PIC ingresados", y volver a seleccionar "PIC ingresados" para que aparezca seleccionado abajo.



The screenshot shows a software interface for creating a request. At the top right, there are buttons for 'Guardar', 'Multipedido', 'Limpiar', and 'Salir'. The 'Guardar' button is highlighted with a red box. Below the buttons, the patient information is displayed: '396756 - GARRIDO MOLINA, URBANO' and 'Varón, 73 años'. The main form is titled 'Creación/Modificación de pedidos'. On the left, there is a sidebar menu with 'PIC Ingresados' selected and highlighted with a red box. A red arrow points from this menu item to the 'Pruebas' section at the bottom of the main form. The main form contains various fields for creating a request, including 'Unidad/Centro peticionario', 'Unidad/Centro receptor', 'Ámbito', 'Prioridad', 'Motivo Solicitud', 'Persona Peticionaria', 'Persona Receptora', 'Transporte', 'Problema', 'Estado', 'Condicionado', 'F. Petición', 'F. Extracción', 'F. Indicación', 'F. Limite', 'Notificar', 'Documentos', 'Imprimir hoja de muestras', and 'Imprimir documentos de preparación'.

5. Darle a guardar, en la parte de arriba a la derecha.

El farmacéutico responsable de la monitorización antibiótica revisará de forma diaria los PIC, así como el seguimiento de los niveles plasmáticos obtenidos. Estos niveles plasmáticos se analizarán según las características individuales y situación clínica del paciente junto con modelos farmacocinéticos poblacionales (PKS® o MwPharm®) para poder establecer la dosis e intervalo terapéutico más adecuado. Estas recomendaciones de ajuste posológico se consensuarán previamente con el médico responsable del paciente, así como la fecha y hora recomendada para la próxima extracción; y se informarán por escrito en la historia clínica del paciente a través del PIC.

El servicio de farmacia podrá recomendar iniciar la monitorización terapéutica de vancomicina en aquellos pacientes que cumplan alguno de los criterios de selección. Se realizará mediante nota en HCIS en la prescripción de vancomicina y en la historia clínica. En caso de que el médico responsable acepte la recomendación, solicitará dicha monitorización a farmacia mediante PIC.

## 6.2 Petición de niveles de antibióticos y extracción de muestras.

El médico responsable del paciente realizará la solicitud de niveles de antibióticos al servicio de análisis clínicos a través de HCIS e informará a enfermería del momento de la extracción. También podrán ser solicitados por el farmacéutico según se acuerde con el médico responsable.

### ***Normas para la correcta obtención de muestras:***

1. Los tubos adecuados para la monitorización de fármacos deben ser sin anticoagulante y sin gel, sacando unos 2mL ([tubo verde de bioquímica](#)).
2. Extraer muestra del brazo contralateral de la administración del antibiótico. En el caso de disponer una vía central con varias luces, la muestra puede obtenerse por una luz diferente a la administración del antibiótico. En el caso de pacientes críticos, las muestras pueden obtenerse a través del catéter arterial.
3. Siempre debe evitarse la hemólisis dirigiendo la sangre hacia las paredes del tubo, nunca hacia el fondo.
4. Las muestras extraídas deben llevarse al laboratorio lo antes posible. Si no puede analizarse dentro de las 2 primeras horas tras la extracción, debe mantenerse en nevera hasta un máximo de 24 horas.
5. En pacientes en los que se desee monitorizar más de un fármaco, es suficiente con obtener una única muestra, siempre que los tubos y tiempos de muestreo sean compatibles.
6. *Registrar en HCIS, en el parte de enfermería, la hora de extracción de la muestra, así como la hora de inicio de la administración de vancomicina y el tiempo de infusión.*
7. **VALLE:** Los niveles valle se obtienen entre 5-30 minutos previos a la administración de la dosis de antibiótico.
8. **PICO:** El horario para la obtención del nivel pico dependerá del fármaco a monitorizar. No se recomienda medirlo de rutina en la monitorización de la vancomicina. En el caso de ser necesario, puede obtenerse tras 1-2 horas desde el inicio de la infusión.

### 6.3 Recomendaciones para la dosificación y monitorización farmacocinética de vancomicina.

La vancomicina se puede administrar mediante infusión intermitente o infusión continua. La infusión intermitente es la pauta más habitual, sin embargo, la infusión continua puede ser más ventajosa en determinadas circunstancias.

#### 6.3.1 Infusión Intermitente de vancomicina.

##### **Dosis de carga: 20-35mg/kg peso corporal total. Máximo 3g/dosis.**

Considerarla en infecciones de presentación grave, especialmente en pacientes críticos y pacientes con sospecha o infección confirmada por *Staphylococcus aureus*, para disminuir las probabilidades de una exposición inicial subóptima. La decisión depende sobre todo de la severidad de la infección y la urgencia de alcanzar rápidamente el rango terapéutico.

Dentro de este rango:

- Dosis habitual de carga, incluidos pacientes obesos ( $IMC \geq 30$ ): **20-25mg/kg** utilizando el peso corporal real, con un máximo de 3g.
- Pacientes críticos con sépsis grave o shock séptico se recomiendan dosis de carga más elevadas, entre **25-30mg/kg**, con un máximo de 3g.
- No es necesario ajustar la dosis de carga a la función renal basal. Habitualmente, no se suelen emplear dosis de carga mayores de 2g en pacientes mayores y/o con factores de riesgo de fracaso renal agudo.

##### **Dosis inicial de mantenimiento: 15-20mg/kg peso corporal total cada 8-12 horas en pacientes con función renal normal ( $FG > 90ml/min$ ). Máximo 4g/día.**

- Después de la dosis de carga, iniciar la dosis de mantenimiento en el siguiente intervalo de dosificación (a las 8h, 12h, 18h, 24h, 36h, 48h según corresponda).

**El siguiente NOMOGRAMA** permite establecer la dosis e intervalo inicial de mantenimiento en función del peso real, el aclaramiento de creatinina y los niveles valle objetivo en pacientes que no estén recibiendo técnicas de depuración extrarrenal. Posteriormente, el ajuste posológico se realizará en función de la concentración sérica obtenida.

\*Excluidos del nomograma: pacientes críticos, quemaduras de  $>20\%$  de la superficie corporal, pacientes con técnicas de depuración extrarrenal, embarazadas, insuficiencia hepática, ascitis, pesos extremos, postrasplante agudo y fibrosis quística.

**Suggested approach to parenteral vancomycin dosing in adults who are not receiving hemodialysis\***

1. Loading dose for critically ill patient or severe infection: <sup>¶</sup> 25 mg/kg (rounded to nearest 250 mg)

2. Initial maintenance dose and interval: Based on target trough, patient weight, and estimated creatinine clearance <sup>Δ</sup> as follows:

Creatinine clearance in mL/minute (Cockcroft Gault equation) <sup>Δ</sup>	Weight (actual) <sup>◇</sup>					
	50 to 59 kg	60 to 69 kg	70 to 79 kg	80 to 89 kg	90 to 99 kg	100 kg <sup>◇</sup>

Severe or deep-seated infection: <sup>§</sup> Target trough 15 to 20 mcg/mL

<10 (not receiving hemodialysis) <sup>¥</sup>	Repeat dose when spot (random) serum concentration $\leq$ 20 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) <sup>¥</sup>	750 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours
20 to 29	500 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours
30 to 39	750 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours
40 to 49	750 mg every 18 hours	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours
50 to 59	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours
60 to 69	750 mg every 12 hours	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours
70 to 79	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
80 to 89	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
$\geq$ 100 and <60 years old <sup>Δ</sup>	750 mg every 8 hours	750 mg every 8 hours	1000 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours

Infección superficial y no grave: <sup>§</sup> Mínimo objetivo de 10 a 15 mcg / mL

<10 (no recibiendo hemodiálisis) <sup>¥</sup>	Repetir la dosis cuando la concentración sérica puntual (aleatoria) sea $\leq$ 15 mcg / ml					
10 a 19 (no recibiendo hemodiálisis) <sup>¥</sup>	1000 mg cada 72 horas	1250 mg cada 72 horas	1250 mg cada 72 horas	1500 mg cada 72 horas	1500 mg cada 72 horas	1750 mg cada 72 horas
20 al 29	1000 mg cada 48 horas	1000 mg cada 48 horas	1250 mg cada 48 horas	1500 mg cada 48 horas	1500 mg cada 48 horas	1750 mg cada 48 horas
30 hasta 39	1000 mg cada 36 horas	1000 mg cada 36 horas	1250 mg cada 36 horas	1500 mg cada 36 horas	1500 mg cada 36 horas	1750 mg cada 36 horas
40 hasta 49	1000 mg cada 24 horas	1000 mg cada 24 horas	1250 mg cada 24 horas	1250 mg cada 24 horas	1500 mg cada 24 horas	1500 mg cada 24 horas
50 hasta 59	1000 mg cada 24 horas	1250 mg cada 24 horas	1250 mg cada 24 horas	1500 mg cada 24 horas	1500 mg cada 24 horas	1750 mg cada 24 horas
60 hasta 69	1000 mg cada 18 horas	1250 mg cada 18 horas	1250 mg cada 18 horas	1500 mg cada 18 horas	1500 mg cada 18 horas	1750 mg cada 18 horas
70 hasta 79	1000 mg cada 18 horas	1250 mg cada 18 horas	1250 mg cada 18 horas	1500 mg cada 18 horas	1500 mg cada 18 horas	1750 mg cada 18 horas
80 hasta 89	1000 mg cada 18 horas	1250 mg cada 18 horas	1250 mg cada 12 horas	1250 mg cada 12 horas	1500 mg cada 12 horas	1500 mg cada 12 horas
90 hasta 99	1000 mg cada 12 horas	1000 mg cada 12 horas	1250 mg cada 12 horas	1500 mg cada 12 horas	1500 mg cada 12 horas	1500 mg cada 12 horas
$\geq$ 100 y <60 años <sup>Δ</sup>	1000 mg cada 12 horas	1000 mg cada 12 horas	1250 mg cada 12 horas	1500 mg cada 12 horas	1500 mg cada 12 horas	1500 mg cada 12 horas

### Pacientes obesos (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>)

- Dosis de carga en infecciones graves: **20-25mg/kg de peso corporal total**, con una dosis máxima de 3g.
- Dosis inicial de mantenimiento se puede calcular mediante la estimación del aclaramiento de vancomicina:
  1. Calcular el aclaramiento de vancomicina estimado:

CL estimado (L/hora):  $9,656 - [0,078 \times \text{edad}] - [2,009 \times \text{SCr}] + [0,04 \times \text{peso corporal real}^{0,75}] + [1,09 \times \text{sexo}]$

<b>Edad</b>	<b>años</b>
<b>SCr</b>	Creatinina sérica mg/dL
<b>Peso</b>	Kg
<b>Sexo</b>	Hombre=1 Mujer=0

2. Calcular el régimen de mantenimiento empírico en función del Cl de vancomicina:

Estimated CL <sub>V</sub> (L/h) <sup>a</sup>	Loading dose (mg)	Maintenance dose (mg)	Probability of 24 h efficacy (AUC <sub>0-24</sub> ≥400) (%)	Probability of 48 h efficacy (AUC <sub>24-48</sub> ≥400) (%)	Probability of toxicity (AUC <sub>48-72</sub> ≥700) (%)
1 <sup>b</sup>	2500	500 q24h	100	100	23
2	2500	1000 q24h	98	100	1
3	2500	1500 q24h	93	100	0
4	2500	1000 q12h	99	100	0
5	2500	1250 q12h	98	100	0
6	2500	1500 q12h	96	100	0
7	2500	1750 q12h	94	100	0
8	3000	2000 q12h	99	100	0
9	3000	2250 q12h	98	100	0
10	3000	2250 q12h	92	100	0

AUC<sub>0-24</sub>, area under the concentration–time curve (AUC) from 0 to 24 h; AUC<sub>24-48</sub>, AUC from 24 to 48 h; AUC<sub>48-72</sub>, AUC from 48 to 72 h.

<sup>a</sup>Vancomycin clearance (CL<sub>V</sub>) should be estimated using the following equation derived from the population model:  $CL_V = 9.656 - 0.078 \times \text{AGE} - 2.009 \times \text{SCR} + 1.09 \times \text{SEX} + 0.04 \times \text{TBW}^{0.75}$ , where AGE is age in years, SCR is serum creatinine in mg/dL, SEX is 1 if male and 0 if female, and TBW is total body weight in kg.

<sup>b</sup>Dosing recommendations for CL<sub>V</sub> <0.5 L/h could not be provided as CL<sub>V</sub> values below this threshold represent extrapolation beyond the patient population used to build the model. Clinical judgement should be used in these circumstances, and intermittent dosing with increased TDM should be considered, as the probability of toxicity is high.

- En general, en la mayoría de los pacientes obesos con función renal normal, la dosis de mantenimiento de vancomicina se establece entre **30-45mg/kg peso corporal total al día, dividido cada 8-12 horas**.
- La dosis total diaria no suele sobrepasar los 4,5g/día de vancomicina.

### **Fracaso renal agudo (FRA):**

NO se recomienda ajustar la dosis inicial de antibiótico a la función renal del paciente en las primeras 24-48 horas de tratamiento.

En el fracaso renal agudo, así como en pacientes críticos con función renal inestable, se recomienda cuantificar directamente el ClCr a partir de la concentración de creatinina en orina de 24h, o en su defecto, en orina de 4-8h.

- $\text{ClCr (ml/min)} = (\text{Cr orina [mg/dl]} \times \text{V diuresis [ml]}) / (\text{Cr sérica [mg/dl]} \times 1.440[\text{min}])$
- $\text{ClCr (ml/min/1,73 m}^2) = \text{ClCr} \times 1,73/\text{SC (m}^2)$

**Dilución y velocidad de administración:** Diluir la dosis en SF 0,9% o SG 5% a una **concentración máxima de 5mg/mL** y administrar lentamente, como máximo 1g en una hora. Velocidades mayores pueden aumentar el riesgo de aparición del síndrome del hombre rojo como reacción adversa a la infusión.

## **6.3.2 Infusión continua de vancomicina.**

### **Indicaciones:**

Recomendada en pacientes con un aumento del volumen de distribución (Vd), y un aclaramiento renal alto que no consiguen alcanzar el objetivo terapéutico con la dosificación intermitente (Ej.: paciente crítico, grandes quemados, leucemia aguda, etc.)

Permite alcanzar el objetivo terapéutico con una dosis total diaria menor, asociándose a una nefrotoxicidad similar o menor en comparación con la infusión intermitente.

Puede ser útil en pacientes críticos donde la infusión continua permite alcanzar más rápidamente la exposición deseada a vancomicina, con una menor variabilidad en las concentraciones séricas, facilidad de muestreo y ajuste de dosis mediante el cambio en la velocidad de infusión.

### **Dosis de carga (siempre):**

**15-20mg/kg de peso corporal total a pasar en 1 hora.** No es necesario ajustar la dosis de carga a la función renal basal.

### **Dosis de mantenimiento:**

Inmediatamente después de la dosis de carga, comenzar la infusión continua de 24h de **30-40mg/kg/día (máximo 60mg/kg/día)** de peso corporal total.

### **Dilución y velocidad de administración:**

- En caso de restricción de líquidos, se podrán emplear **concentraciones máximas de hasta 10mg/mL**. Evitar la extravasación, ya que es muy irritante y existe riesgo de necrosis tisular. A estas concentraciones, administrar siempre a través de una vía venosa central.
- Estabilidad de la mezcla intravenosa: 24h a T<sup>a</sup> ambiente.
- **Los ajustes de dosis se realizarán modificando la velocidad de infusión.**
- Velocidad de infusión máxima de 1000mg en 1 hora (10-15 mg/min)

### 6.3.3 Índices farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) relacionados con la eficacia y toxicidad.

- AUC<sub>0-24h</sub>/CMI:** Parámetro PK/PD de elección **en pacientes con sospecha o infección confirmada grave por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).** Infecciones graves incluyen: bacteriemia, endocarditis, meningitis, osteomielitis, infección de prótesis articular, neumonía, sepsis y shock séptico. Este índice se ha relacionado con una menor exposición a vancomicina y menores tasas de nefrotoxicidad sin comprometer la eficacia, en comparación con la monitorización tradicional del valle.

  - Objetivo de **AUC<sub>0-24h</sub>/CMI: 400-600 mg h/L** (para una CMI a vancomicina de 1mg/L por microdilución), para alcanzar la eficacia clínica con la menor toxicidad.
  - La acción bactericida se alcanza con ratios AUC<sub>0-24h</sub>/CMI  $\geq 400$  (ratios por debajo potencian el riesgo de aparición de SARM y *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina).
  - Este objetivo debe alcanzarse en las primeras 24-48 horas.**
  - Cálculo del AUC<sub>0-24h</sub> en la infusión intermitente:** mediante estimación bayesiana con programas informáticos (PKS® o MwPharm®) a partir de las concentraciones valle obtenidas y los parámetros individuales del paciente.
  - Cálculo del AUC<sub>0-24h</sub> en la infusión continua:** Se obtiene multiplicando por 24 el valor de la concentración sérica en el estado estacionario (C<sub>ss</sub>), determinada en una sola extracción de sangre, realizada en cualquier momento durante la infusión continua.
- Concentración mínima (C<sub>min</sub>) o valle:** Parámetro subrogado del AUC<sub>0-24h</sub>. **Se mide cuando la vancomicina se administra en infusión intermitente.** El objetivo se debe individualizar en función de la localización y gravedad de la infección, la clínica del paciente, el microorganismo aislado y la CMI a vancomicina. Datos actuales han demostrado que la C<sub>min</sub> es un pobre marcador subrogado del AUC<sub>0-24h</sub> y que tiende a subestimar la exposición real a vancomicina aumentando el riesgo de fracaso renal agudo.

Nivel valle objetivo (C <sub>min</sub> )	Indicación
10-15mg/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infecciones no complicadas (Ej.: infección no grave de piel y partes blandas).</li> <li>Mantener siempre niveles valle &gt;10mg/L y AUC<sub>0-24h</sub> <math>\geq 400</math> para evitar el desarrollo de resistencias.</li> </ul>
15-20mg/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infecciones graves y de difícil acceso (neumonía, endocarditis, osteomielitis, infección de prótesis articular, meningitis, bacteriemia por <i>S. aureus</i>, pacientes críticos).</li> <li>En microorganismos con CMI elevada a vancomicina (CMI: 1-1,5mg/L).</li> <li>Infecciones graves por SARM: utilizar este parámetro si no está disponible el cálculo del AUC<sub>0-24h</sub></li> </ul>

**Quando obtener el PRIMER NIVEL VALLE**

Función renal normal	Inmediatamente <b>ANTES de la 4ª dosis</b> (en los 30 minutos previos a la infusión) contando con la dosis de carga, en el caso de que estuviera indicada.
Insuficiencia renal (dosificación inicial cada 24-48h)	NO esperar a la 4ª dosis. Obtener el nivel valle <b>ANTES de la 2ª dosis</b> (en los 30 minutos previos a la infusión) contando con la dosis de carga, en el caso de que estuviera indicada.

**Quando obtener los NIVELES VALLE POSTERIORES**

Si no hay cambios en la pauta, la función renal es estable y no hay cambios en la situación clínica del paciente	Control cada 5-7 días
Si hay cualquier modificación en la pauta (dosis o intervalo)	Inmediatamente <b>ANTES de la 4ª dosis de la nueva pauta.</b>
Paciente crítico, hemodinámicamente inestable, dosis diarias altas.	Monitorización cada 48 horas

- Niveles pico: no recomendado determinarlo de rutina.

- Concentración en el estado estacionario (Css):** se mide cuando la vancomicina se administra en perfusión continua de 24 horas. **Objetivo: 20-25mg/L.** No es necesario detener la infusión en el momento de obtener la muestra.

**Quando medir las concentraciones en la infusión continua**

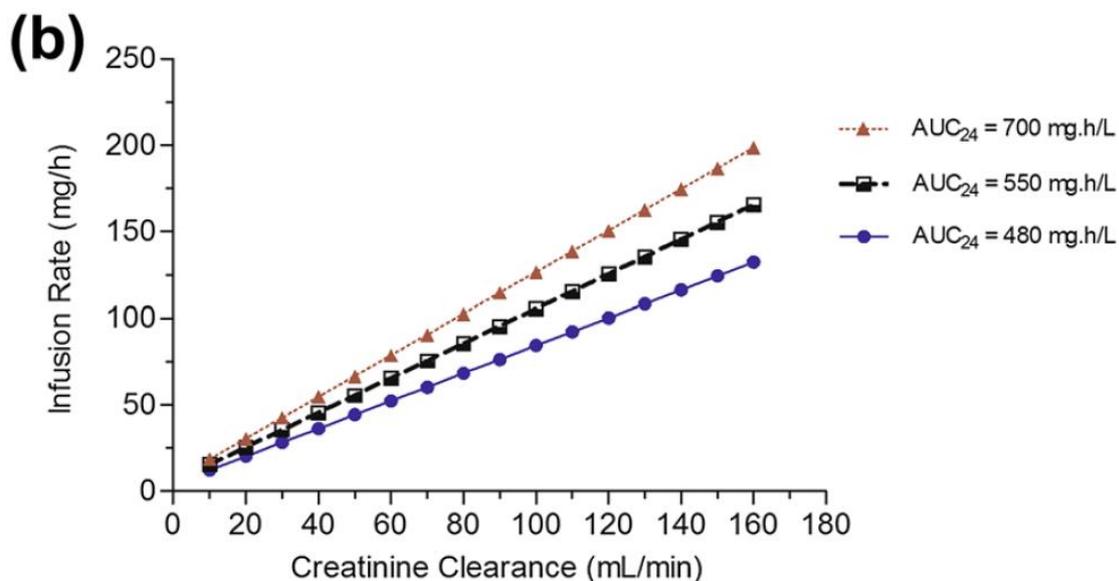
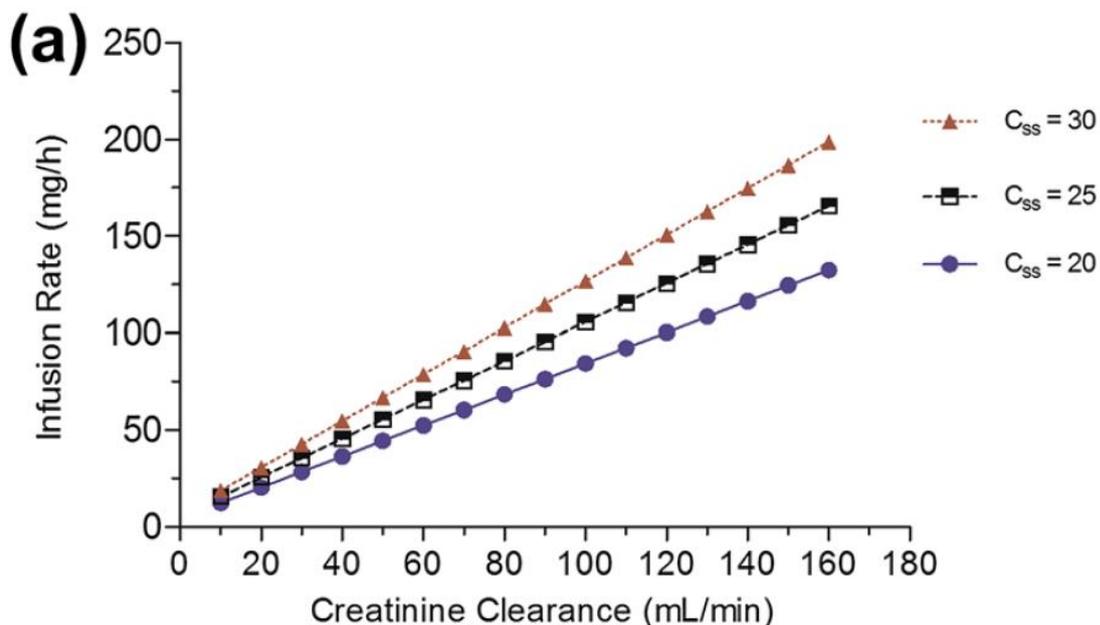
Primera determinación	Pueden medirse niveles en cualquier momento durante la infusión, <b>A PARTIR de las 24 horas desde su inicio.</b> Tras un cambio en la velocidad de infusión,
Tras un cambio en la velocidad de infusión	Pueden obtenerse de nuevo niveles en cualquier momento durante la infusión, <b>A PARTIR de las 24h del cambio</b> en la velocidad de infusión.
Si no hay cambios en la velocidad de infusión y los niveles obtenidos están en rango terapéutico	Seguimiento cada 48-72 horas.

- Los **ajustes en la velocidad de la infusión** se pueden realizar de **manera proporcional** a la concentración obtenida en el estado estacionario ( $C_{ss}$ ), en función del objetivo terapéutico a alcanzar:

$$\text{Velocidad de infusión (mg/h)} = C_{ss} \text{ (mg/L)} \times \text{Cl vancomicina}$$

Ejemplo:

Para una velocidad de infusión de 100mg/h, se obtiene una  $C_{ss}=17\text{mg/L}$  ( $AUC_{0-24}= 408$ ). Para alcanzar una  $C_{ss}=22\text{mg/L}$  ( $AUC=528$ ), se debe de multiplicar la velocidad de infusión por 1,3 (22/17 o 528/408).



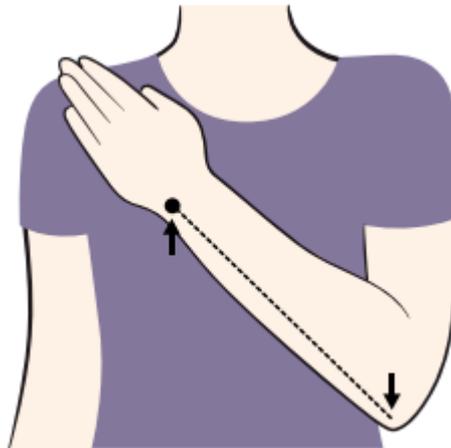
4. En la mayoría de las circunstancias de tratamiento empírico, se asume una CMI a vancomicina de 1mg/L determinada por microdilución.
5. **Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con CMI a vancomicina  $\geq 1,5$  mg/L:** valorar un tratamiento antibiótico alternativo según origen de la infección y antibiograma. Para esta CMI, la probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD sin riesgo de nefrotoxicidad es baja.
6. **Umbral clínico PK/PD de toxicidad (nefrotoxicidad):**  $C_{min} > 20$ mg/L (en dosificación intermitente) y  $AUC_{0-24h}/CMI: > 700$ mg h/L

#### BIBLIOGRAFIA.

- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-864.
- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-1153.
- H Drew R, MS, FCCP, FIDP, Sakoulas G. Vancomycin: parenteral dosing, monitoring and adverse effects in adults. Uptodate. Revisión: abril 2022.
- Garcia de Lorenzo A, Alvarez J, Burgos R, Planas M. Consenso multidisciplinar sobre el abordaje de la desnutrición hospitalaria en España. Ed. Glosa SL. Barcelona 2011.
- Crass R L, Dunn R, Hong J, et al. Dosing vancomycin in the super obese: less y more. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 3081–3086
- Vancomycin dosing and monitoring: Critical evaluation of the current practice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2018 Jun; 43(3):259-268.

**ANEXO I: Longitud cubital para la estimación de la talla**

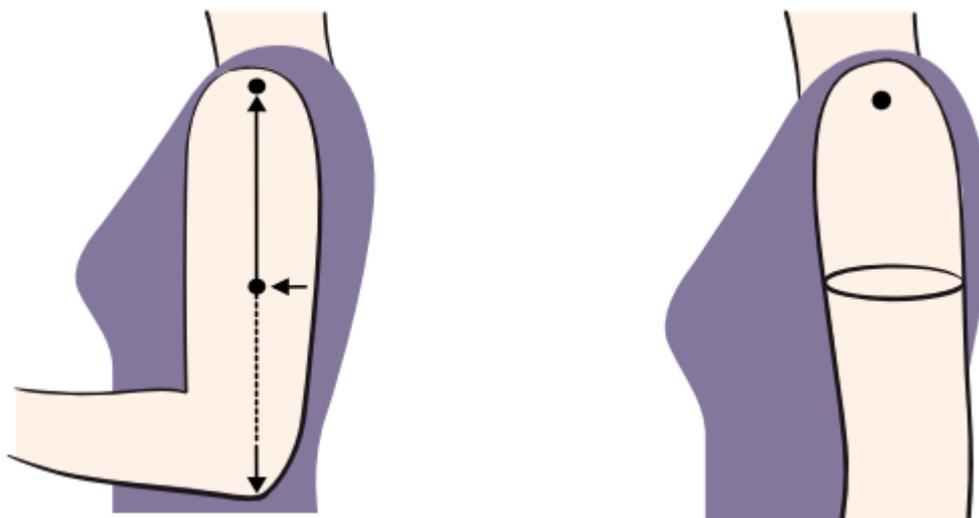
Solicitar al paciente que flexione el brazo (si es posible el brazo izquierdo), con la palma de la mano en diagonal sobre el pecho y los dedos apuntando al hombro contrario. Utilizando una cinta métrica, se medirá la longitud en centímetros desde el punto medio prominente del codo (olécranon) hasta el punto medio de la prominencia ósea de la muñeca (apófisis estiloides del cúbito). Posteriormente se utilizarán los datos de la tabla para convertir la longitud del cúbito en la estimación de la talla.



Altura (m)	Hombres (<65 años)	1,94	1,93	1,91	1,89	1,87	1,85	1,84	1,82	1,80	1,78	1,76	1,75	1,73	1,71
	Hombres (>65 años)	1,87	1,86	1,84	1,82	1,81	1,79	1,78	1,76	1,75	1,73	1,71	1,70	1,68	1,67
Longitud cúbito (cm)		32,0	31,5	31,0	30,5	30,0	29,5	29,0	28,5	28	27,5	27,0	26,5	26,0	25,5
Altura (m)	Mujeres (<65 años)	1,84	1,83	1,81	1,80	1,79	1,77	1,76	1,75	1,73	1,72	1,70	1,69	1,68	1,66
	Mujeres (>65 años)	1,84	1,83	1,81	1,79	1,76	1,76	1,75	1,73	1,71	1,70	1,68	1,66	1,65	1,63
Longitud cúbito (cm)		25,0	24,5	24,0	23,5	23,0	22,5	22,0	21,5	21,0	20,5	20,0	19,5	19,0	18,5
Altura (m)	Mujeres (<65 años)	1,65	1,63	1,62	1,61	1,59	1,58	1,56	1,55	1,54	1,52	1,51	1,50	1,48	1,47
	Mujeres (>65 años)	1,61	1,60	1,58	1,56	1,55	1,53	1,52	1,50	1,48	1,47	1,45	1,44	1,42	1,40

**ANEXO II: Circunferencia braquial (CB) para la estimación del peso.**

Esta medida se debe realizar preferiblemente en el brazo izquierdo y con el brazo desnudo. Se localiza el extremo superior del hombro (acromion) y el punto medio del codo (olécranon). Se mide la distancia entre los dos puntos, se identifica el punto medio y se realiza una marca en el brazo. Luego se pide al paciente que deje el brazo colgando y, con una cinta métrica, se mide la circunferencia del brazo a la altura del punto medio.



- Si CB <23,5cm es probable que el IMC sea <20 kg/m<sup>2</sup>
- Si CB >32cm es probable que el IMC sea >30 kg/m<sup>2</sup>

### **ANEXO III: Cálculos antropométricos**

IMC: Peso (kg)/ talla<sup>2</sup> (metros)

Índice de masa corporal (IMC) = peso /talla <sup>2</sup>			
Valoración nutricional	OMS <sup>51</sup>	SEEDO <sup>50</sup>	Ancianos
Desnutrición grave			<16 kg/m <sup>2</sup>
Desnutrición moderada			16-16,9 kg/m <sup>2</sup>
Desnutrición leve			17-18,4 kg/m <sup>2</sup>
Peso insuficiente	<18,5 kg/m <sup>2</sup>	<18,5 kg/m <sup>2</sup>	18,5-22 kg/m <sup>2</sup>
Normopeso	18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>	18,5-21,9 kg/m <sup>2</sup>	22-27 kg/m <sup>2</sup>
Riesgo de sobrepeso		22-24,9 kg/m <sup>2</sup>	
Sobrepeso	25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	25-26,9 kg/m <sup>2</sup>	27-29,9 kg/m <sup>2</sup>
Sobrepeso grado II (preobesidad)		27-29,9 kg/m <sup>2</sup>	
Obesidad grado I	30-34,9 kg/m <sup>2</sup>	30-34,9 kg/m <sup>2</sup>	30-34,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidad grado II	35-39,9 kg/m <sup>2</sup>	35-39,9 kg/m <sup>2</sup>	35-39,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidad grado III	≥40 kg/m <sup>2</sup>	40-49,9 kg/m <sup>2</sup>	40-49,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidad grado IV (extrema)		≥50 kg/m <sup>2</sup>	≥50 kg/m <sup>2</sup>

Peso Ideal (Hamwi):

- Hombre (kg) = 48kg para los primeros 152cm y se añade 2,7kg por cada 2,54cm extra.
- Mujer (kg) = 45kg para los primeros 152cm y se añade 2,3kg por cada 2,54cm extra.

Peso Ideal (Devine):

- Hombre (Kg) = 50Kg + 0,91 x (altura (cm) – 152,4)
- Mujer (Kg) = 45,5Kg + 0,91 x (altura (cm) – 152,4)

Peso Ajustado:

- Peso ajustado (kg) = Peso ideal + (Peso actual – Peso ideal) x 0,4