

**ENFERMEDAD HEMATO-ONCOLÓGICA Y FACTORES ASOCIADOS CON
NIVELES SUBTERAPÉUTICOS DE VANCOMICINA EN UN HOSPITAL DE
ALTA COMPLEJIDAD**

Diana Sofía Parra Hernández

Andrés Felipe Peña Parra

Aurora Ximena Castañeda Luquerna

Johanna Amparo Ramírez Villamizar

Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología

Universidad Del Rosario

Facultad de Medicina

Departamento De Medicina Interna

2017

**ENFERMEDAD HEMATO-ONCOLÓGICA Y FACTORES ASOCIADOS CON
NIVELES SUBTERAPÉUTICOS DE VANCOMICINA EN UN HOSPITAL DE
ALTA COMPLEJIDAD**

Investigadores

Diana Sofía Parra Hernández

Andrés Felipe Peña Parra

Trabajo de Grado para Optar al Título de Especialista en Medicina Interna

Asesor Temático

Aurora Ximena Castañeda Luquerna

Asesor Metodológico y Estadístico

Johanna Amparo Ramírez Villamizar

Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología

Universidad Del Rosario

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

2017

RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

AGRADECIMIENTOS

A la Fundación Cardioinfantil por permitirnos llevar a cabo este proyecto y contribuir día a día en nuestra formación.

A la Dra. Ximena Castañeda por aportarnos sus conocimientos, apoyo y asesoría.

Al Dr. William Mantilla por haber depositado su idea inicial en nuestras manos.

A nuestros padres por creer en nosotros, apoyarnos en este camino.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1 Problema a Estudio.....	10
2. MARCO TEÓRICO.....	11
3. JUSTIFICACIÓN.....	17
4. OBJETIVOS.....	18
4.1 Objetivo General.....	18
4.1 Objetivos específicos.....	18
5. MÉTODOLOGIA.....	19
5.1 Tipo y diseño general del estudio.....	19
5.2 Población A Estudio.....	19
5.3 Muestra y muestreo.....	19
5.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	20
5.5.1 Criterios de inclusión.....	20
5.5.2 Criterios de exclusión.....	20
5.6 Variables y definiciones.....	21
5.7 Hipótesis.....	25
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
6.1 Análisis de los resultados.....	26
6.2 Limitaciones y sesgos.....	26
6.2.1 Sesgo de selección.....	27
6.2.2 Sesgo de medición.....	27
6.3 Consideraciones éticas.....	27
7. ORGANIGRAMA.....	28
8. CRONOGRAMA.....	30
9. PRESUPUESTO.....	31
10. RESULTADOS.....	32
11. DISCUSIÓN.....	36
12. CONCLUSIONES.....	40
13. BIBLIOGRAFÍA.....	41

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Variables y definiciones.....	21
Tabla 2. Presupuesto.....	31
Tabla 3. Características de los pacientes tratados con vancomicina.....	32
Tabla 4. Características de los pacientes casos y controles.....	34
Tabla 5. Modelo inicial.....	35
Tabla 6. Factores asociados a niveles subterapéuticos.....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Organigrama.....	29
Figura 2. Cronograma.....	30
Figura 3. Diagnóstico infeccioso de los pacientes.....	33
Figura 4. Tipo de diagnóstico hemato-oncológico.....	33

RESUMEN

Introducción: La medición de niveles séricos valle de vancomicina es recomendada por las guías actuales para la monitorización del tratamiento, esperando valores entre 15-20mg/L en infección severas. Existen distintas variables que se asocian a no alcanzar niveles efectivos las cuales se buscan determinar en este estudio.

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles en adultos hospitalizados a los que se les realizó niveles séricos de vancomicina en el período de enero de 2013 a diciembre de 2014. El objetivo de este estudio fue determinar los factores asociados con niveles séricos subterapéuticos, su relación con la enfermedad hemato-oncológica y otras variables farmacocinéticas.

Resultados: Se analizaron 857 historias clínicas, de las cuales 377 cumplieron los criterios de inclusión. Se seleccionaron de forma aleatoria no emparejada 92 casos y 202 controles en una relación 1:2. Se encontraron cuatro variables estadísticamente significativas entre ellas, enfermedad hemato-oncológica OR 2,12; 95% IC 1,53-4,88; P=0,004, índice de masa corporal mayor de 23 OR 1,15; 95% IC 1,07-1,2; P=0,000, edad mayor de 75 años OR 0,96; 95% IC 0,93-0,96; P=0,000 y creatinina mayor 0,7mg/dL OR 0,08; 95% IC 0,01-0,11; P= 0,000.

Conclusiones: La enfermedad hemato-oncológica y el índice de masa corporal son factores asociados a la presencia de niveles subterapéuticos de vancomicina en sangre estadísticamente significativos. Mientras que la edad mayor a 75 años y los valores de creatinina mayores a 0,7mg/dL fueron factores protectores.

Palabras clave: vancomicina, monitoreo de drogas, neoplasia, hematología, vancomicina/farmacología

ABSTRACT

Introduction: Measurement of serum levels of vancomycin is recommended by current guidelines for therapeutic drug monitor with target values between 15-20mg / L in severe infections. There are several variables associated with not reaching effective levels that are sought to be determined in this study.

Materials and Methods: Retrospective study of cases and controls in hospitalized adults who underwent serum vancomycin levels from January 2013 to December 2014. The objective of this study was to determine the factors associated with subtherapeutic serum levels, its relationship with hemato-oncologic disease and other pharmacokinetic variables.

Results: A total of 857 clinical records were analyzed, of which 377 met the inclusion criteria. We randomly selected 92 cases and 202 unmatched controls in a 1:2 ratio. Four statistically significant variables were found, including hemato-oncologic disease OR 2.12; 95% CI 1.53-4.88; P = 0.004, body mass index greater than 23 OR 1.15; 95% CI 1.07-1.2; P = 0.000, age less than 75 years OR 0.96; 95% CI 0.93-0.96; P = 0.000 and lower creatinine values 0.7mg / dL OR 0.08; 95% CI 0.01-0.11; P = 0.000.

Conclusions: Hemato-oncologic disease and body mass index are factors associated with the presence of statistically significant subtherapeutic levels of vancomycin in blood. While age greater than 75 years and creatinine values above 0.7mg / dL were protective factors.

Key words: Vancomycin, drug monitoring, neoplasm, hematology, vancomycin/pharmacokinetics.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Problema a Estudio

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) adquiridas en el ámbito hospitalario son cada vez más frecuentes. Estas infecciones están asociadas a una estancia hospitalaria prolongada y mayor mortalidad (1) (2). Actualmente el tratamiento de primera línea es la vancomicina, a la cual la resistencia es infrecuente en nuestro medio, por lo que sigue siendo una herramienta útil en el tratamiento de infecciones nosocomiales.

Actualmente las guías recomiendan niveles valle entre 15-20mg/L para infecciones severas por SARM (3) , aunque esta meta es debatida por la correlación variable con los desenlaces clínicos, pero aún se recomienda para la monitorización del tratamiento con vancomicina. El problema de la alta variabilidad radica en los factores que afectan la farmacocinética del medicamento. En múltiples estudios, se ha establecido la necesidad de dosis mayores cuando están presentes algunos factores en los que se presume un volumen de distribución alto o depuración renal aumentada (4). Debido a la heterogeneidad de los pacientes a quienes se inicia el tratamiento con vancomicina, han surgido normogramas para calcular las dosis iniciales en poblaciones especiales. En el momento existe discrepancia frente a los factores que pueden influir en alcanzar los niveles séricos de vancomicina óptimos especialmente en poblaciones con neoplasias hemato-oncológicas (5) .

2. MARCO TEÓRICO

La emergencia de microorganismos patógenos resistentes a diversos antibióticos es la preocupación mundial que ha desafiado los sistemas de salud dado la dificultad para su diagnóstico y tratamiento (1). La falta de antibióticos capaces de combatirlos genera temor en la comunidad médica ante el posible aumento de la mortalidad como consecuencia de las pocas opciones terapéuticas disponibles (6). En los últimos 60 años el desarrollo de resistencia antibiótica, definida como la disminución de la habilidad de un agente antimicrobiano para inhibir o suprimir el crecimiento de los organismos microbianos (1), como consecuencia de la evolución darwiniana y el uso extendido e inadecuado de antibióticos, llevó a la población mundial a enfrentarse con bacterias patógenas altamente resistentes no conocidas previamente; esta problemática crea la necesidad de contar con antibióticos capaces de combatirlos y el desarrollo de los mismos (7).

Desde el inicio de la era antibiótica moderna, microorganismos como *Staphylococcus aureus* desarrollaron resistencia a los antibióticos antiestafilocócicos. En 1940 se describieron las primeras cepas con penicilinasas codificadas por plásmidos, lo que llevó al desarrollo de penicilinas semisintéticas y posteriormente ante la aparición *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina y diseminación del mismo en menos de una década se desarrollaron nuevas moléculas (1). En 1952, la compañía Ely Lilly inicia la búsqueda de nuevos antibióticos. Desde Borneo reciben una muestra de barro con la cual el Dr. E. C. Kornfeld miembro del grupo inicia estudios y logra aislar una sustancia producida por el *Streptomyces orientalis*, actualmente denominado *Amycolatopsis orientalis* a la cual llamó “compuesto 05865” (8). Estudios iniciales con la sustancia mostraron una falla en los estafilococos para desarrollar resistencia significativa a la misma en cultivos, adecuadas concentraciones terapéuticas en diferentes compartimentos y resultados exitosos en infecciones por estafilococos. En 1958 Food and Drug Administration aprueba su uso y le otorga el nombre genérico de Vancomicina. Sin embargo, en la década siguiente, el descubrimiento de la meticilina y otras penicilinas antiestafilocócicos, junto con la nefrotoxicidad y ototoxicidad que se evidenció en estudios posteriores llevaron a que quedara relegada a un segundo plano, siendo utilizada mayormente en paciente en quimioterapia (9). Solo hasta 1970 con la emergencia a nivel mundial de estafilococo resistente a la meticilina, la enterocolitis

pseudomembranosa y el desarrollo de preparaciones más puras con menores efectos adversos que se retomó el interés por este medicamento (8).

La vancomicina es un glicopéptido tricíclico complejo compuesto por péptidos no ribosomales glicosilados cíclicos o policíclicos. Inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared de bacterias Gram-positivas aerobias y anaerobias; se unen a los aminoácidos, especialmente a la secuencia acyl-d-alanina-d-alanina previniendo la adición de nuevas unidades de peptidoglicanos (10) y se caracteriza por ser un antibiótico tiempo-dependiente. El perfil farmacocinético es bi o tricompartmental. Su absorción por vía oral es mínima, por lo cual su administración en la mayoría de infecciones es por vía intravenosa. Es administrada generalmente en infusión de 1 hora, pero puede variar: a mayor dosis utilizada se aumenta el tiempo para evitar reacciones adversas. La distribución en pacientes con una depuración de creatinina normal tiene una fase A de 30 minutos a una hora y la fase B de eliminación con una vida media de 6-12 horas. El volumen de distribución es de 0.4-1L/kg y su unión a proteínas es variables entre 10-50% (11). El volumen de distribución se calcula concentración total del medicamento de la droga dividido en la concentración plasmática. Sus valores se encuentran entre 0.4-1 L/kg, siendo el valor 0.7/kg más utilizado por fórmulas para predecir volúmenes de distribución según Bauer, valores dependiendo la función renal > 60ml/min: 0.72 L/kg, 10-60 ml/min 0.89/kg, < 10ml/min Matzke et al y Ambrose-Winter $V_d(L) = 0.17(\text{age}) + 0.22(\text{TBW}) + 15$ (12) . Así mismo, en la literatura se han utilizado estimaciones farmacocinéticas poblacionales basados en modelos de efectos no lineales mixtos (NONMEM). Algunos de ellos se han realizado en modelos de un compartimento o dos, siendo éste último más representativo. También se han observado diferentes valores de acuerdo a diferentes poblaciones de interés como población sana, hemato-oncológicos y estancia en cuidado intensive (13,14). La penetración a los tejidos corporales es buena. Sin embargo, puede variar especialmente a nivel de pulmón y sistema nervioso central; en meninges inflamadas aumentan la penetración. Mientras que en pulmón es mucho más variable especialmente en pacientes en unidades de cuidado crítico (15).

La eliminación principalmente es renal, aunque puede encontrarse en pequeñas cantidades en heces y bilis. En pacientes con disfunción renal la vida media es variable y directamente proporcional a la disminución de la depuración de creatinina, siendo fundamental monitorizar los niveles séricos (11). Por otro lado en obesos, los parámetros farmacocinéticos se alteran, siendo mayor el volumen de distribución,

unión a proteínas y la depuración renal del fármaco. Por lo anterior, se recomienda el cálculo de depuración del fármaco basados en el peso actual y no el ideal (16). En Sepsis, Shimamoto y Col. (17) evaluaron la influencia de los criterios de sepsis de acuerdo a la dosis requerida, deduciendo que los pacientes con signos de respuesta inflamatoria sistémica, tenían una depuración de vancomicina más alta comparado con aquellos sin signos de respuesta inflamatoria sistémica. En pacientes con cáncer especialmente neoplasias hematológicas se ha demostrado un aumento en la depuración de creatinina y el volumen de distribución para vancomicina. En el estudio realizado por Minkute R. (18) se encontró que los pacientes hospitalizados tenían una depuración renal aumentada, principalmente pacientes con inestabilidad hemodinámica y ventilación mecánica, lo que aumentaba dos veces el riesgo de tener niveles subterapéuticos de vancomicina.

En cuanto a su acción, espectro y cubrimiento, la vancomicina es caracteriza por ser bactericida especialmente sobre bacterias en reproducción (10). Muestra actividad contra patógenos Gram-positivos como estafilococos, estreptococos, enterococos, además sobre bacterias anaerobias Gram positivas como *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus* y *Corynebacterium* (19). Sin embargo frente a bacterias como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* su acción es bacteriostática. En el caso específico de la infección y bacteriemia por *Staphylococcus aureus* esta se asocia alta morbilidad y mortalidad, especialmente en infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (20). A nivel mundial la mortalidad varía entre 2.5% y 40% (2). Además se ha encontrado que el inicio de terapia inapropiada es un factor independiente predictor de mortalidad OR 1.98 (95% CI 1.62–2.44) (21), así como el retraso en el inicio de la terapia antibiótica aumenta la misma. Sin embargo, la evidencia respecto a esto es controversial (22).

Inicialmente la vancomicina presentaba impurezas en su fórmula, a las cuales se le atribuyó gran parte de los efectos adversos y la toxicidad producida por este medicamento, toxicidad que asociada a comorbilidades del paciente como compromiso renal previo, uso de medicamentos nefrotóxicos, estados de hipotensión, se relacionan con compromiso renal más frecuente y severo. En un análisis retrospectivo entre 1974 y 1981 se encontró una incidencia de nefrotoxicidad por vancomicina del 5 al 7% siendo reversible en la mayoría de casos (8). Sin embargo, en revisiones sistemáticas esta cifra es muy variable alcanzando hasta un 43% (23) con un impacto negativo sobre mortalidad (24). Años más tarde, se

evidenció que la elevación de las concentraciones en sangre se asociaba a mayor ototoxicidad y nefrotoxicidad (3). Otros efectos adversos descritos son flebitis 13%, síndrome del hombre rojo o también denominado de cuello rojo caracterizado por eritema, prurito, hipotensión y angioedema el cual es causado por la respuesta histaminérgica consecuencia de la rápida infusión del medicamento, con una frecuencia variable de aparición del 3.4% al 11.2%. Se ha descrito con menos frecuencia la aparición de neutropenia en el 2% de los casos (8).

Ante la variabilidad, el rango terapéutico estrecho, comparado con otros antimicrobianos, surge la necesidad de realizar mediciones séricas para conocer los niveles de vancomicina para maximizar su eficacia y minimizar su toxicidad (23). Las recomendaciones sobre el monitoreo han cambiado a lo largo del tiempo y con la mejor caracterización de este medicamento. Se esperan ahora niveles más altos especialmente en infecciones severas y según el patógeno (25).

Para la evaluación de los niveles se tienen en cuenta: tiempo en el que la concentración de vancomicina permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (MIC), la relación del área bajo la curva (AUC) de la concentración sérica del medicamento versus MIC (AUC/MIC), la relación de la concentración sérica máxima y la MIC ($C_{m\acute{a}x}/MIC$) (24). En la actualidad las guías recomiendan un valor $AUC/MIC > 400$ para evaluar efectividad clínica con vancomicina (24). A pesar de las recomendaciones actuales, en la práctica esta razón es difícil de calcular y se ve afectada por condiciones y comorbilidades presentes en los pacientes, por lo cual se ha replanteado su uso y se ha establecido de forma rutinaria la medición de niveles valle como el método más preciso para monitorizar el tratamiento con vancomicina. Actualmente se recomiendan una meta de niveles valle 15-20mg/L para tratamiento de infecciones severas por MRSA. Su toma debe hacerse antes de la cuarta dosis al iniciar el tratamiento o al realizar un ajuste a la dosis. Esto ha sido establecido debido a observaciones en las que a niveles valle entre 15-20 mg/L se obtienen valores $AUC/MIC > 400$, teniendo en cuenta la variación de la MIC. Cuando es < 1 se logran niveles séricos adecuados a dosis convencionales; cuando la MIC es > 2 con valores $AUC/MIC > 400$ no se requieren dosis más altas (25).

Se han buscado diferentes formas para evaluar las concentraciones y obtener los niveles deseados. Rybak M. en estudios in vitro con ratones neutropénicos, demostró que el área bajo la curva dividido por el

MIC (AUC/MIC) es el mejor predictor de la actividad de vancomicina. En el ámbito clínico se evaluó la relación entre AUC/ MIC y los desenlaces clínicos en 108 pacientes con neumonía por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente hallándose que un nivel > 400 se asoció a un mejor desenlace clínico, mientras que un valor menor a 400 se asoció a tasa de menor erradicación y alta mortalidad (15). Recientemente, Reardon (26) evaluó el impacto de tener valores bajos $< 15\text{mg/L}$ en comparación con altos $> 15\text{mg/ml}$ en el meta-análisis de estudios prospectivos y retrospectivos con un total de 2003 participantes. En este estudio no se encontraron diferencias frente al desenlace de mortalidad por cualquier causa (OR 1.07 IC 0.78-1.46), mientras que en neumonía por estafilococo aureus meticilino resistente hubo mayor mortalidad en pacientes con niveles bajos (OR 1.78 IC 1.11-2.84).

La dosis recomendada es de 15-20mg/kg y debe administrarse cada 8-12 horas en pacientes con función renal normal. En algunos estudios se ha recomendado la dosis de carga de 25-30mg/kg en pacientes críticamente enfermos en los que se anticipa un volumen de distribución mayor. En una revisión sistemática de uso de dosis de carga encontraron que en la población adulta una dosis de carga en promedio de 25mg/Kg alcanzaba niveles valle 15-20mg/L de forma más rápida. Sin embargo se desconoce si esto influye en desenlaces clínicos y microbiológicos (27). La infusión continua versus intermitente en infecciones por Gram-positivos, fue evaluada por Cataldo y Col. (28) encontrando que no hubo diferencias significativas en mortalidad, pero en términos de seguridad, la infusión continua disminuyó la tasa de nefrotoxicidad (RR: 0.6 IC 0.4-0.9). Cuando los niveles terapéuticos no se alcanzan, uno de los mayores problemas relacionado a esto es la resistencia que se puede desarrollar al medicamento, en especial niveles valle $< 10\text{mg/L}$. En algunos estudios se ha evaluado como factor predictivo de falla terapéutica y la emergencia de cepas de resistencia con susceptibilidad intermedia a Vancomicina. Este mecanismo está mediado cuando cepas portadores del locus agr están alteradas y son expuestas a bajas concentraciones de vancomicina (4).

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, surge la necesidad de establecer que tan frecuente es el alcance de niveles séricos adecuados y que factores independientes pudieran influir en el alcance de los mismos. El estudio realizado por Tafelski y Col. (3) encontró que pacientes a quienes se les administró vancomicina en infusión continua alcanzaron niveles en menor tiempo 3 días comparado con 4 días cuando se utilizan bolos ($p=0.022$) y presentaron menos niveles subterapéuticos 11% Vs 41% ($p<0.001$).

De igual manera, De Waele y Col. (29) encontraron que factores como la edad avanzada, género femenino, elevación de valores de creatinina, menos temperatura corporal y el uso de dosis de carga se asocian con la obtención de niveles adecuados en sangre, en mediciones realizadas en el día 2 y 3 de tratamiento, los valores terapéuticos alcanzaban en 70.5% y 84.1% respectivamente. Otros factores como el índice de masa corporal elevado según el estudio realizado por Richardson y Col. (30) podría relacionarse con la obtención de niveles séricos terapéuticos más rápido que en población no obesa aunque requieren realizarse mayores estudios al respecto. En Colombia, no se dispone de estudios que evalúen el comportamiento de los niveles séricos de vancomicina siendo este un medicamento frecuentemente utilizado como manejo de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

En pacientes hemato-oncológicos el uso de vancomicina está indicado en algunas circunstancias en neutropenia febril. Existen pocos estudios que han evaluado la farmacocinética de la vancomicina en la población hemato-oncológica. Santos Buelga et al utilizaron un modelo farmacocinético de doble efecto no lineal encontrando valores ligeramente más elevados de volumen de distribución y depuración de vancomicina que en la población general. Adicionalmente el peso corporal total y la función renal también tenían valores más elevados en la contribución a la depuración de vancomicina encontrada en estos pacientes. Lo anterior, se cree es explicado por la fisiopatología de malignidad o por variables de diseño del estudio (31). A pesar de las variables farmacocinéticas que se presumen en el paciente hematológico, actualmente la dosis no varía con la de la población general. Fernández de Gatta et al realizaron un estudio evaluando si se requerían dosis más elevadas en pacientes hemato-oncológicos basado en estudios previos realizados por el mismo grupo. Los resultados se interpretaron por medio de una simulación de MonteCarlo calculando la fracción acumulativa de respuesta para diferentes cepas de *Staphylococcus*. En este estudio encontraron que se requerían dosis de 3000 - 4000mg día para alcanzar una alta probabilidad de respuesta clínica cuando *Staphylococcus aureus* era susceptible. Adicionalmente esta dosis dependía notoriamente de la depuración de creatinina y los valores de CIM. Dado lo anterior, concluyeron que si se tomara una fracción acumulativa de respuesta > 80% como clínicamente aceptable, las dosis requeridas según la tasa de filtración glomerular eran las siguientes 1500, 3000 y 4000 mg /día para TFG < 60 , 60-120 y > 120ml/min respectivamente (25).

3. JUSTIFICACIÓN

Desde hace aproximadamente 6 años la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología incluyó dentro de sus protocolos institucionales la toma de niveles séricos de vancomicina, los cuales deben ser realizados a todos los pacientes recibiendo tratamiento con este glicopéptido. La toma debe realizarse antes de la cuarta dosis del medicamento, de esta manera conocer el nivel valle en sangre.

Se ha observado en la práctica clínica que no todos los pacientes alcanzan el valor esperado en las primeras 48 horas, por lo se considera importante conocer que factores pudieran estar asociados a no alcanzar los niveles terapéuticos. De igual manera, determinar si en pacientes con diagnóstico de patologías hemato-oncológicas estos factores cambian, ya que se ha observado que esta población con mayor frecuencia presentan niveles subterapéuticos lo cual tiene un impacto directo sobre resistencia bacteriana y desenlaces.

La importancia de los niveles valle radica en que permite monitorizar el tratamiento, realizar ajustes en caso de requerirse, disminuir la toxicidad que pudiera presentarse y la resistencia asociada a los niveles subterapéuticos. En la actualidad, no se disponen de estudios a nivel nacional que evalúen los factores que influyen en el alcance de niveles terapéuticos de vancomicina.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Determinar los factores asociados con niveles séricos subterapéuticos de vancomicina, y la relación de la enfermedad hematológica con estos niveles, en los pacientes atendidos en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología de la ciudad de Bogotá entre enero 1 de 2013 y diciembre 31 de 2014.

4.1 Objetivos específicos

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con tratamiento con vancomicina incluidos en el estudio.
- Establecer la frecuencia de niveles séricos subterapéuticos de vancomicina en pacientes con enfermedades hematológicas y de acuerdo al tipo de diagnóstico.
- Evaluar la frecuencia de niveles subterapéuticos de acuerdo a la edad, IMC, función renal, volumen de líquidos endovenosos administrados, medicamentos utilizados y balance hídrico.
- Analizar los factores que se asocian a niveles séricos subterapéuticos en los pacientes objeto de estudio.

5. MÉTODOLOGIA

5.1 Tipo y diseño general del estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico de casos y controles. En este estudio no se pretendió evaluar la eficacia clínica con los niveles valle, por lo que no se tomó en cuenta el resultado clínico ni se excluyeron por esta variable.

5.2 Población A Estudio

Pacientes hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología entre enero de 2013 y diciembre de 2014, manejados con vancomicina con reporte de niveles séricos antes de la cuarto dosis del medicamento.

5.3 Muestra y muestreo

5.3.1 *Caso:* Pacientes hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología con niveles subterapéuticos de vancomicina, definidos como niveles menores de 10mg/L, medidos antes de la cuarta dosis de medicamento.

5.3.2 *Controles:* Pacientes hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología con niveles terapéuticos de vancomicina, definido como niveles de ≥ 10 mg/L medidos antes de la cuarta dosis.

5.3.3 Cálculo de tamaño de la muestra

Para estimar la asociación entre niveles subterapéuticos de vancomicina y enfermedad hematológica, se realizó el cálculo de tamaño de la muestra por medio del software EpiinfoV7. Se utilizó un poder de 80%, confianza del 95%, una relación de 3 controles por cada caso, un 40% (26) de pacientes con enfermedad hemato-oncológica con niveles subterapéuticos de vancomicina y un odd ratio de 2,1, se necesita una población de 84 casos y 251 controles, luego de aplicar la corrección de pérdida del 10% el total de casos necesarios es de 92 y de controles 275.

Teniendo en cuenta que no se obtuvo el número de controles planteado en el protocolo se realizó un cálculo del poder del estudio según los resultados obtenidos habiendo seleccionado los casos 1:2 en relación a los controles, el cálculo se realizó en Epidat 3,1 con los siguientes parámetros: nivel de confianza 95%, controles por caso 2:1 OR esperado 1,6 proporción de casos expuestos 18%: poder del estudio 83%. Se tomaron 92 casos y 202 controles teniendo en cuenta un 10% de pérdidas.

5.3.4 Muestreo

La selección de los casos se realizó mediante la creación de una tabla de números aleatorios en Excel con la formula aleatoria teniendo en cuenta como parámetros 1-2, se seleccionaron los casos y los controles a los que les fue asignado el número 2, hasta completar los casos y controles requeridos.

5.4 Criterios de inclusión y exclusión

5.4.1 Criterios de inclusión

Pacientes hospitalizados mayores de 18 años en manejo antibiótico con vancomicina a quienes se les haya realizado medición sérica de niveles antes de la cuarta dosis de medicamento.

5.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes hospitalizados que se encuentren en terapia de reemplazo renal en el momento de administración del antibiótico.
- Pacientes con historias clínicas incompletas (aquellos que no cumplan con el 80 % de los datos; o que en algunos de los datos básicos no estén presentes: Edad, sexo, talla, peso, dosis de carga, dosis de mantenimiento, creatinina).
- Valores de vancomicina séricos mayores a 25 mg/L

5.5 Variables y definiciones

Tabla 1. Variables

Variable	Definición Conceptual	Escala de medición	Tipo de variable	Unidad de Medida
Edad	Edad en años cumplidos de acuerdo al registro en la historia clínica	Discreta	Cuantitativa	Años cumplidos
Sexo	La totalidad de las características estructurales reproductivas y sus funciones que diferencian al organismo masculino del femenino	Nominal	Cualitativa	Femenino=0 Masculino= 1
Peso	Masa de un individuo	Continua	Cuantitativa	Kilogramos
Talla	Distancia desde la base a la parte más alta de la cabeza, con el cuerpo en postura erecta sobre una superficie plana y totalmente estirado	Discreta	Cuantitativa	Centímetros
Índice de masa corporal	Indicador de la densidad corporal peso sobre talla en metros al cuadrado	Nominal	Cualitativa	1. Desnutrición 2. Peso normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad
Diagnostico ingreso	Enfermedad o proceso morboso que origina el	Nominal	Cualitativa	De acuerdo a lo descrito en la historia clínica

	ingreso a la hospitalización.			
Diagnóstico infeccioso	Enfermedad o proceso morboso que origina la indicación de iniciar tratamiento antibiótico	Nominal	Cualitativa	1. Bacteriemia 2. Infecciones de Tejidos blandos 3. Endocarditis 4. Neumonía 5. Neutropenia febril 6. Otros
Diagnóstico Hemato-oncológico	Neoplasia hemato-oncológica definida de acuerdo a las guías institucionales	Nominal dicotómica	Cualitativa	No: 0 Sí: 1
Tipo de enfermedad hematooncológica	Enfermedad o proceso morboso hemato-oncológico de acuerdo a histopatología	Nominal	Cualitativa	De acuerdo a lo descrito en la historia clínica
Tiempo desde última quimioterapia	Tiempo en días desde último episodio de quimioterapia	Continua	Cuantitativa	días
Medicamentos aminoglucósidos concomitante	Medicamentos aminoglucósidos recibidos	Nominal	Cualitativa	Nombre medicamento.
Dosis de carga de vancomicina	Concentración de dosis inicial del antibiótico Se tomará de acuerdo a lo reportado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Cualitativa	Mg / Kg

Dosis de mantenimiento o vancomicina	Cantidad del medicamento que se administra para mantener el efecto farmacológico de la vancomicina	Continua	Cuantitativa	Mg/Kg
Nivel de vancomicina antes de las 48h	Valor en mg/L de vancomicina sérica en el paciente antes de la cuarta dosis	Continua	Cuantitativa	Mg/L
Diferencia de tiempo entre toma de niveles y cuarta dosis	Diferencia entre la cuarta dosis de administración de medicamento y la toma de los niveles séricos de vancomicina.	Discreta	Cuantitativa	minutos
Presencia de fiebre	Temperatura corporal mayor a 38°C en pacientes hematooncológicos por periodo de una hora de evolución o 38,3°C aislado.	Dicotómica	Cualitativa	0= No 1= Sí
Neutropenia febril	Presencia de temperatura 38°C en pacientes hematooncológicos por periodo de una hora de evolución o 38,3°C aislado y recuento de neutrófilos $\leq 500 \text{ mm}^3$	Nominal	Cualitativa	0= No 1= Sí
Volumen de líquidos endovenosos	Líquidos endovenosos administrados en las primeras 48h con el antibiótico	Discreta	Cuantitativa	cc en 48 horas

Creatinina	Valor de creatinina previo al inicio de la vancomicina	Continua	Cuantitativa	Mg/dL
Albúmina	Valor de albúmina tomada dentro del rango de los 20 días previos o posterior a la toma de vancomicina sérica	Continua	Cuantitativa	Mg/dL
Tasa de filtración glomerular Cockcroft-Gault	Cálculo de la tasa de filtración glomerular por el método Cockcroft-Gault	Continua	Cuantitativa	MI/min/1.73 m ²
Tasa de filtración glomerular CKD-EPI	Cálculo de la tasa de filtración glomerular por el método CKD-EPI	Continua	Cuantitativa	MI/min/1.73 m ²
Volumen de Distribución	Volumen de Distribución (L)=0,17(edad)+0,22(peso corporal total)+15	Continua	Cuantitativa	L/ kg
Volumen de Distribución (12)	Volumen de distribución (L)= Población general 0,594xKg Hemato-oncológicos 1,05xKg Paciente en UCI 2,04x Kg	Continua	Cuantitativa	L/ kg
Estancia en Unidad de cuidado intensivo	Estancia en UCI durante la administración de vancomicina.	Nominal dicotómica	Cualitativa	No Si

5.6 Hipótesis

5.6.1 Hipótesis nula

La enfermedad hemato-oncológica, la edad, índice de masa corporal, función renal, volumen de líquidos endovenosos administrados, medicamentos utilizados y balance hídrico, no son factores asociados a la presencia de niveles subterapéuticos de vancomicina en sangre.

5.6.2 Hipótesis alterna

La enfermedad hemato-oncológica, edad, índice de masa corporal, función renal, volumen de líquidos endovenosos administrados, medicamentos utilizados y balance hídrico, son factores asociados a la presencia de niveles subterapéuticos de vancomicina en sangre.

5.7 Procedimiento para la recolección de información

Los participantes se seleccionaron utilizando el programa de laboratorio Athenea®. Se obtuvo la identificación de los pacientes con estudio de niveles séricos de vancomicina en el tiempo a estudio. Con el número de identificación de cada participante se revisaron las historias digitales en el software Servinte®, donde se seleccionaron los pacientes con niveles subterapéuticos del antibiótico; los controles se seleccionaron respectivamente, de acuerdo a lo especificado, se verificó detenidamente que se cumplieran todos los criterios de inclusión y exclusión. La información de la historia clínica se registró por los investigadores en un formato de recolección en el software Excel V2013.

5.8 Métodos para el control de calidad de los datos

Para controlar la información extraída y evitar errores, toda la información será obtenida a partir de la historia clínica sistematizada de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología. En caso de ser necesario, la información será revisada las veces que se considere pertinente para garantizar la veracidad de la información. La base de datos en Excel ha sido diseñada de manera que se prevengan errores en la digitación, utilizando códigos preestablecidos para las diferentes variables, y con ello evitar la digitación de valores que puedan ser considerados como datos extremos. Para evitar los errores en la digitación solo los investigadores serán los encargados de llenar la base de datos.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Análisis de los resultados

Para el análisis de resultados primero se realizó una descripción univariada, donde se obtuvo frecuencias y proporciones en las variables cualitativas, medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico) a las variables cuantitativas, esto de acuerdo a su distribución.

Se tomaron los pacientes casos y controles y se contrastaron con las variables independientes, para conocer la frecuencia de presentación en cada grupo. Luego se conoció la asociación por medio de pruebas estadísticas como χ^2 y f de Fisher para variables cualitativas, o t de student o Kruskal Wallis para variables continuas, de acuerdo a su distribución. Se conoció por medio de Odds Ratio (OR) con sus intervalos de confianza. Por último se realizó un análisis multivariado y de regresión logística con las variables estadísticamente significativas. Se realizaron diagnósticos de regresión al modelo final para determinar la asociación mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer and Lemeshow.

Se consideró significancia estadística valores p menor a 0,05. Se utilizó el software estadístico Stata V.14 para el análisis de los datos.

6.2 Limitaciones y sesgos

Como se trata de un estudio en una sola institución los resultados no podrán ser extrapolados a poblaciones de otras instituciones, pero si son representativos de la institución participante, y sus resultados aportarán para mejorar la calidad de la atención y de la población objeto de estudio.

Es importante resaltar que los estudios de casos y controles cuentan con la introducción de sesgos, sin embargo serán controlados al seleccionar adecuadamente las poblaciones a estudio y por la selección de las variables del registro de la historia clínica digital (Servinte ®), la cual está diseñado para registrar de una manera eficiente los datos de los pacientes, así como los registros de enfermería y de laboratorios.

6.2.1 Sesgo de selección

Este sesgo será controlado ya que los casos serán seleccionados de acuerdo a criterios internacionales de valores definidos de niveles séricos subterapéuticos de vancomicina y la población a estudio se seleccionará solo quienes tengan este estudio antes de la cuarta dosis del medicamento. Los exámenes de niveles séricos de vancomicina son tomados utilizando equipos adecuadamente calibrados, por lo que será igual para todos los participantes.

También se controlará por medio de la aplicación de los criterios de selección y se controlará la variabilidad ante la presencia de datos ausentes, aumentando el tamaño de la muestra; si una variable cuenta con menos del 20% de los datos será eliminada, si un participante presenta datos ausentes en más del 15% de las variables estudiadas será eliminado del estudio. Por último también será controlado en el análisis estadístico por medio de análisis estratificado y aplicando el modelo de regresión logística.

6.2.2 Sesgo de medición

Será controlado ya que los exámenes de laboratorio son realizados en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología el cual cuentan con métodos estandarizados y protocolos de toma y manejo de muestras. Los datos serán seleccionados de la historia clínica Servinte® y son datos que se registran en el momento en que se realizan las actividades evitando los sesgos de memoria. Toda la información es seleccionada directamente de los pacientes y las variables tienen una definición para evitar variabilidad en los registros. Por último se utilizará un instrumento de recolección adecuadamente diseñado y estandarizado.

6.3 Consideraciones éticas

De acuerdo a la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, ahora Ministerio de Salud y de la Protección Social, “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, este estudio es considerado como una investigación sin riesgo, ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y

no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Se limitará a revisión de las historias clínicas, sin embargo se solicitará al Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología la autorización para la revisión de las historias. Los autores aseguran que no se divulgará ninguna información que logre identificar a los participantes de la investigación, y que los datos recolectados serán utilizados para cumplir con los objetivos de esta investigación. La información será manejada de acuerdo a la ley 1581 de 2012 de *habeas data*.

Los autores están familiarizados y conocen los aspectos éticos para investigar en seres humanos descritos en el código de Núremberg, reporte Belmont y declaración de Helsinki y se acogen a ellos. También se comprometen a respetar los principios de Beneficencia, No Maleficencia, Justicia y Autonomía.

7. ORGANIGRAMA

INVESTIGADORES PRINCIPALES

Dentro de las actividades se encuentran:

- Desarrollo de protocolo de investigación.
- Realizar correcciones.
- Validar base de datos.
- Recolección y registro de datos.
- Redacción de documento final.
- Redacción de artículo.

ASESOR TEMÁTICO

Dentro de las actividades se encuentran:

- Apoyo en redacción y corrección de introducción, justificación y marco teórico.
- Apoyo en redacción y corrección de discusión y conclusiones.
- Corrección de documento final.
- Corrección de artículo.

ASESOR METODOLÓGICO

Dentro de las actividades se encuentran:

- Corrección de anteproyecto de investigación.
- Validación de instrumento de recolección.
- Análisis de base de dato.
- Corrección de resultados.
- Corrección de discusión y conclusiones.
- Corrección de documento final.
- Corrección de artículo.

Figura 1. Organigrama



8. CRONOGRAMA

Figura 2. Cronograma

Actividades	06/15-	12/15	03/16	04/16-	07/16-	02/17	03/17	04/17
	11/15			06/16	01/17			
Búsqueda de literatura y diseño de protocolo	x							
Autorización comité investigaciones		x						
Autorización Comité de Ética			x					
Diseño base de datos				x				
Recolección de datos					x			
Proceso de verificación y digitación de la información						x		
Análisis estadístico de los datos							x	
Redacción y entrega de trabajo final								x

9. PRESUPUESTO

Tabla 2. Presupuesto

Fuentes					
Rubros				Total	
	Desembolsable	No desembolsable			
Personal	17.280.000				17.280.000
Software			500.000		500.000
Computador	2.500.000				2.500.000
Materiales	350.000				350.000
Otros	200.000				200.000
Material Bibliográfico			450.000		450.000
Traducción	700.000				
Publicación en revista indexada	540.000				
Total	20.330.000		950.000		21.280.000

Participante	Dedicación	Recursos			total
	Horas				
	Semana	UR	FCI-IC	Meses	
Investigador principal	6	20.000	NA	13	6.240.000
Investigador principal	6	20.000	NA	13	6.240.000
Tutor Temático	2	NA	50.000	6	2.400.000
Tutor Metodológico	2	50.000	NA	6	2.400.000

UR=Universidad del Rosario; FCI_IC: Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología

10. RESULTADOS

Se analizaron 857 historias clínicas de pacientes a quienes se les tomó niveles séricos de vancomicina en la base de datos de Athenea® desde enero 1 de 2013 a diciembre 31 de 2014. Se excluyeron 251 por toma inapropiada de los niveles, 145 por enfermedad renal terminal o lesión renal aguda, 65 por niveles supratrapéuticos de vancomicina y 19 por historia insuficiente. Un total de 377 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión, el 40.8% (157/377) fueron casos o pacientes con niveles de vancomicina < 10 mg/dl. Para este estudio se seleccionaron de forma aleatoria no emparejada 92 casos y 202 controles en una relación 2:1. A continuación se presentan las características de los pacientes seleccionados.

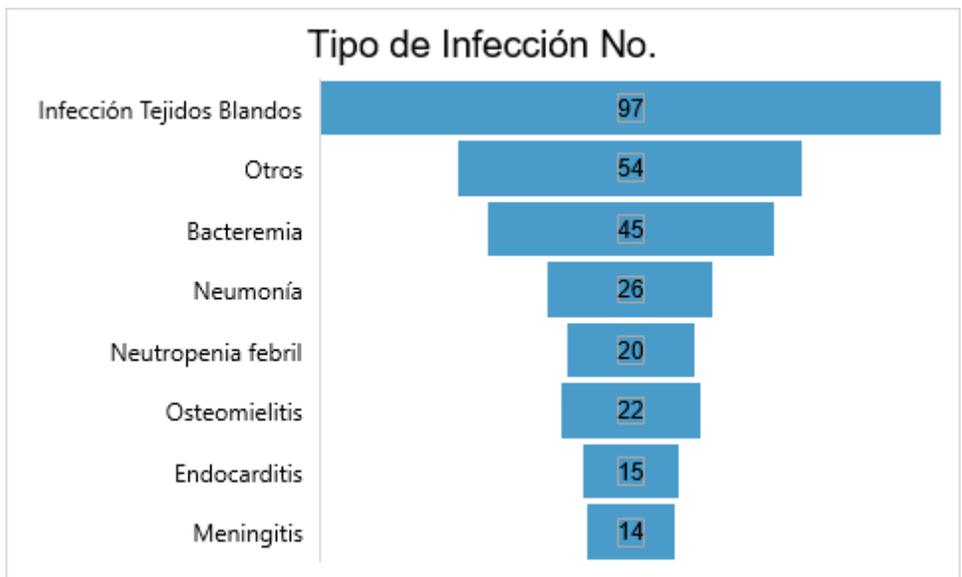
En relación a las características de los pacientes tratados con vancomicina incluidos en el estudio, la mediana de edad fue de 59 (46-69) años, los hombres fueron el 56,8% (167/294), mediana de peso 64 (55-73) kg, talla mediana 1.65 (1.57-1.70) metros, el índice de masa corporal mediana 23.6 (21.3-27.0) kg/m², en la tabla 3 y en las figuras 3 y 4 se observan las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes tratados con vancomicina.

Tabla 3. Características de los pacientes tratados con vancomicina

Variable	Resultado n= 294
Medicamentos aminoglucósidos concomitante n (%)	11 (3,8)
Dosis de carga de vancomicina Mediana (RIC)	30 (25,4-33,3)
Dosis de mantenimiento vancomicina (RIC)	15 (13,5-17,8)
Nivel de vancomicina antes de la cuarta dosis Mediana (RIC)	12,6 (8,6-16,8)
Presencia de fiebre n (%)	170 (45,2)
Neutropenia febril n (%)	49 (13,0)
Volumen de líquidos endovenosos Mediana (RIC)	3893 (1544-6979)
Estancia Unidad de cuidado intensivo n (%)	127 (33,8)
Creatinina Mediana (RIC)	0,8 (0,6-1)
Albúmina Mediana (RIC)	2,7 (2,3-3,0)
Tasa de filtración glomerular Cockcroft-Gault Mediana (RIC)	83,5 (63,0-112,0)
Tasa de filtración glomerular CKD-EPI Mediana (RIC)	92,3 (72,6-107,4)
Volumen de Distribución Mediana (RIC)	57,7 (39,8-105,1)

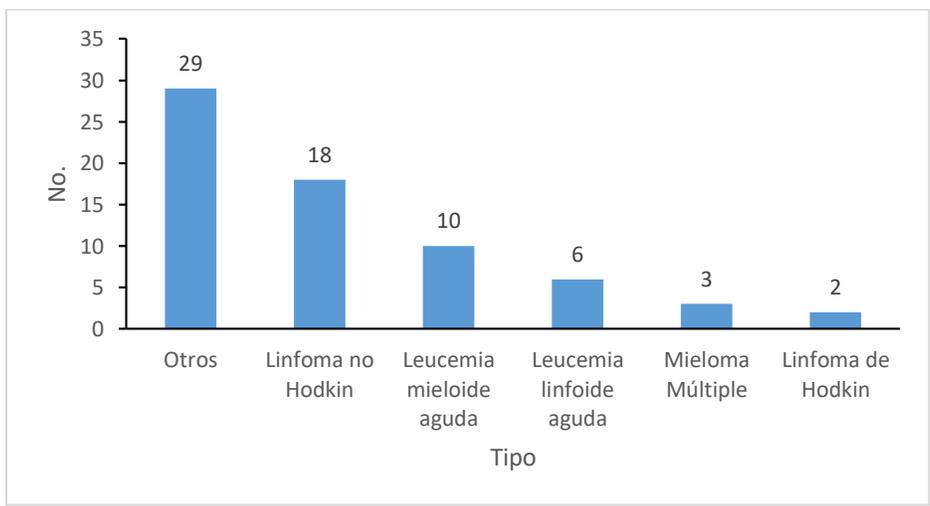
En la figura 3 el diagnóstico infeccioso más frecuente fue la infección de tejidos blandos, seguidos de otros diagnósticos y bacteriemia.

Figura 3. Diagnóstico infeccioso de los pacientes del estudio



El 23,1% (68/294) de los pacientes incluidos en el estudio presentaba un diagnóstico hematológico, la categoría de otros diagnósticos fue la más frecuente, sin embargo, el linfoma no Hodgkin fue uno de las neoplasias más frecuentes seguida de la leucemia mieloide aguda. La mediana de tiempo desde la última quimioterapia fue de 10 (7-14) días.

Figura 4. Tipo de Diagnóstico hematológico



En la tabla 4 se observan las características de los pacientes teniendo en cuenta la distribución entre los casos o pacientes con niveles de vancomicina < 10 mg versus los controles o pacientes con vancomicina > 10 mg.

Tabla 4. Características de los pacientes entre casos y controles

Variable	Controles N= 202	Casos N= 92	valor p
Edad	64 (53-73)	45,5 (33-58)	0,0001
Sexo Masculino	112 (55,4)	55 (59,8)	0,48
Índice de masa corporal	23,4 (21,0 -26,3)	24,4 (21,8-27,9)	0,03
Diagnóstico Hemato-oncológico	41 (20,3)	27 (29,3)	0,03
Tipo de enfermedad hematooncológica			0,015
Leucemia linfoide aguda	2 (4,9)	4 (14,8)	
Leucemia mieloide aguda	2 (4,9)	8 (29,6)	
linfoma de Hodgkin	2 (4,89)	0	
Linfoma no Hodgkin	12 (29,3)	6 (22,2)	
Mieloma Múltiple	1 (2,4)	2 (7,4)	
Otros	22 (53,7)	7 (25,9)	
Tiempo desde última quimioterapia	8 (5-14)	10 (7-13)	0,26
Medicamentos aminoglucósidos concomitante	6 (3,0)	5 (5,6)	0,30
Dosis de carga de vancomicina	30 (25,4-33,4)	30 (28,8-30)	0,33
Dosis de mantenimiento vancomicina	15,5 (13,9-18,1)	14,9 (12,7-16,6)	0,0008
Nivel de vancomicina antes de la cuarta dosis	15,1 (12,2-18,4)	6,7 (5,4-8,4)	0,00001
Presencia de fiebre	82 (40,6)	45 (49,4)	0,16
Neutropenia febril	41 (20,3)	27 (29,3)	0,08
Volumen de líquidos endovenosos	3615 (1480-6930)	3745 (1321-7010)	0,74
Estancia unidad de cuidado intensivo	79 (39,1)	27 (29,6)	0,12
Creatinina	0,8 (0,7-1,1)	0,7 (0,6-0,9)	0,0001
Albúmina	2,6 (2,2-3,0)	2,7 (2,4-3,2)	0,12
Tasa de filtración glomerular Cockcroft-Gault	70,3 (53,2-89,1)	110,8 (92-140,3)	0,0001
Tasa de filtración glomerular CKD-EPI	84,8 (62,2-97,7)	105 (96,2-120)	0,0001
Volumen de Distribución	56,6 (38,6-112,2)	59,7 (41,6-87,1)	0,51

Los pacientes casos eran más jóvenes, con una mediana de índice de masa corporal mayor, mayor frecuencia de diagnóstico hemato-oncológico, especialmente mayor frecuencia de leucemia linfoide aguda, la mediana de dosis de mantenimiento de la vancomicina fue menor, la mediana de creatinina fue

menor, la tasa de filtración glomerular por cualquiera de las formula fue mayor que los pacientes controles, estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Para el análisis de asociación la neutropenia febril fue incluida en el grupo de enfermedad hematológica, buscando disminuir la colinealidad. Las demás variables no sufrieron modificaciones en su presentación original.

Tabla 5. Modelo inicial

Caso	Odds Ratio	P>z	[95% Conf,	Interval]
Edad	0,964	0,007	0,943	0,986
Sexo	2,183	0,026	1,114	5,268
Índice de Masa Corporal	1,1459	0,003	1,055	1,247
Enfermedad hemato-oncológica	2,100	0,013	1,254	6,477
Unidad de cuidado intensivo	0,947	0,984	0,464	1,884
Albumina	1,234	0,38	0,698	2,055
Creatinina	0,075	0,007	0,008	0,261

Los factores asociados a niveles subterapéuticos en los pacientes del estudio se observan en la tabla 4.

Tabla 6. Factores asociados a niveles subterapéuticos

Variable	Odds Ratio	[95% IC]		Valor p
Edad mayor a 75 años, si	0,96	0,93	0,96	0,000
Enfermedad Hemato-ongológica, Si	2,12	1,53	4,88	0,004
Índice de masa corporal Mayor a 23, Si	1,15	1,07	1,21	0,000
Creatinina mayor a 0,7 mg/dl, si	0,08	0,01	0,11	0,000

La presencia de enfermedad hemato-oncológica y el índice de masa corporal mayor a 23 Kg/mt² fueron factores de riesgo para la presencia de niveles subterapéuticos de vancomicina. La edad mayor a 75 años y la creatinina mayor a 0.7 mg/dl fueron factores protectores para la presencia de niveles subterapéuticos. El R² del modelo fue de 76%, con índice Bayesiano de -1832.3 y bondad de ajuste de Hosmer and Lemeshow de 0.41 lo que indica que el modelo ajusta perfectamente y las variables retenidas son las que mejor explican el fenómeno de niveles subterapéuticos de vancomicina.

11. DISCUSIÓN

Este estudio buscaba determinar factores asociados a niveles subterapéuticos de vancomicina en pacientes hospitalizados y determinar si existía relación específica con los diagnósticos hemato-oncológicos. Posterior al análisis multivariado se encontraron cuatro factores que se asociaban de manera estadísticamente significativa. Entre ellos se destaca enfermedad hemato-oncológica e índice de masa corporal mayor a 23 como factores asociados a niveles subterapéuticos de vancomicina; mientras que la edad mayor a 75 años y creatinina mayor a 0,7mg/dL se comportaron como factores protectores.

El diagnóstico de enfermedad hemato-oncológica obtuvo una fuerza de asociación más significativa frente a las variables ya descritas (Odds ratio, 2.12; 95% IC 1,53-4,88, P=0,004), siendo más frecuente otros diagnósticos dentro de los cuales se incluyen neoplasias sólidas y mixtas hematológicas, seguido de linfoma no Hodgkin y leucemia mieloide aguda. Este resultado es atribuido principalmente a variables farmacocinéticas como aumento del aclaramiento de vancomicina y mayor volumen de distribución los cuales se describen en el estudio de Buelga, et al. en el que incluyó 215 pacientes en un modelo farmacocinético unicompartmental en pacientes con diagnóstico de enfermedad hemato-oncológica (14).

Adicionalmente en esta población se ha encontrado que la presencia de neutropenia febril puede ser la responsable de niveles subterapéuticos de vancomicina debido al aumento del volumen de distribución y del aclaramiento. En el estudio realizado por Choi, et al. en el que se evaluaron pacientes neutropénicos versus no neutropénicos con respecto a niveles subterapéuticos encontrando un Odds Ratio 1,72; (95% IC 1,06-2,79; P=0,029) entre los niveles séricos subterapéuticos de vancomicina y la presencia de neutropenia. Aunque la plausibilidad biológica de este hallazgo no está establecida, se cree que podría estar explicada por la disminución de la interacción neutrófilo-bacteria, lo que aumenta la cantidad de vancomicina que se une a las paredes bacterianas resultando en mayor consumo y como consecuencia niveles séricos bajos de la misma (efecto post antibiótico reducido) (5). Otro estudio realizado por Haeseker, et al. incluyó 171 pacientes de los cuales 56 eran neutropénicos encontrando aumento del aclaramiento de la vancomicina que consideran podría estar relacionado con aumento del flujo sanguíneo renal, factores genéticos, jóvenes, otros medicamentos y la neutropenia (32). En nuestro estudio la

neutropenia febril estuvo presente en 68 pacientes (23.12%), no presentó diferencias estadísticamente significativas, como si ocurrió en otros estudios (5,32).

El aumento del volumen de distribución en la población con neoplasias hematológicas permite asumir que se requieren dosis más elevadas de vancomicina para lograr niveles efectivos (33). Se ha evaluado por medio de una simulación de MonteCarlo en el estudio de Fernández de Gatta, et al. en población hemato-oncológica encontrando que se requerían dosis de 3000 - 4000mg día para alcanzar una alta probabilidad de respuesta clínica cuando *Staphylococcus aureus* era susceptible calculando la fracción acumulativa de respuesta para diferentes cepas de *Staphylococcus* (25). De igual manera, Haeseker, et al. sugieren realizar un ajuste del 33% de la dosis para alcanzar niveles terapéuticos en pacientes neutropénicos (32) que se presume se relacionan con mayor efectividad clínica (34). Sin embargo, en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de volumen de distribución calculados por el método de Ambrose-Winter (12).

Otro de la variables evaluadas fue el índice de masa corporal, cuyo valor mayor a 23 tuvo un Odds ratio 1,15; (95% IC 1,07-1,21; P=0,000). A pesar de ser un valor estadísticamente significativo el intervalo de confianza es cercano a uno y el valor de índice de masa corporal no es relevante clínicamente ni establece una relación directa con obesidad. Estudios realizados han llegado a la conclusión que los pacientes obesos comparados con los no obesos presentan una disposición de medicamentos diferente, teniendo cambios en las variables farmacocinéticas (35); entre éstas el aumento en el volumen de distribución, mayor aclaramiento de vancomicina y alteración en la unión a proteínas produciendo disminución de la fracción libre del medicamento. Aunque se podría inferir que se relaciona con niveles bajos de vancomicina, el estudio realizado por Richarson, et al. documentó niveles séricos 16,6mg/L versus 12,1mg/L; P= 0,004 en pacientes obesos versus no obesos respetivamente(36).

La excreción renal de vancomicina es del 80-90% en forma intacta; se cree que el aclaramiento corporal de la misma está relacionado con el aclaramiento renal de creatinina. Por lo anterior se requiere ajustar los valores con el aclaramiento renal. En la literatura se utiliza clásicamente la fórmula de Cockcroft-gault y se han incluido nuevas ecuaciones como MDRD y CKD-EPI. En el estudio de Conil, et al. en pacientes en unidades de cuidado intensivo se compararon las anteriores ecuaciones encontrando que CKD-EPI como mejor predictor para el cálculo del aclaramiento de vancomicina. En nuestro estudio los

pacientes con niveles subterapéuticos presentaban valores de tasa de filtración glomerular mayores calculados tanto por CKD-EPI como Cockcroft-gault. Sin embargo, no se encontró diferencias estadísticamente significativas (37).

Durante los últimos años el aumento del aclaramiento renal se ha descrito como un nuevo fenómeno cuya etiología aún no está completamente establecida y cuya presentación es más frecuente en paciente en unidades de cuidados intensivos. En el estudio de Minkute, et al. se evaluó la incidencia del aumento del aclaramiento renal en pacientes a los que se les realizó niveles de vancomicina encontrándose que tenían valores menores de creatinina sérica, cursaban con patologías como sepsis, trauma, cirugía, neoplasias hematológicas, quemaduras y tenían un riesgo hasta dos veces más para tener niveles subterapéuticos (26). En este estudio los pacientes casos presentaban niveles más bajos de creatinina frente a los controles, comportándose como un factor protector cuando los valores de creatinina son mayores a 0,7mg/dL.

El aclaramiento de vancomicina se encuentra en relación con el aclaramiento renal y la edad. Se ha encontrado que en pacientes adultos mayores este aclaramiento puede estar disminuido (13). En el estudio de Sanchez, et al. se compararon pacientes menores de 65 años con mayores de 65 años utilizando un modelo de dos compartimentos y se observaron valores de aclaramiento de vancomicina en pacientes menores de 65 años de 4,03+/- 1,7 L/h comparado con 2,24+/-1,2L/h (38). De igual manera en el estudio ya mencionado de Minkute, et al. la variable edad fue estadísticamente significativa, los pacientes con aumento en el aclaramiento de vancomicina eran más jóvenes, tenían menores valores de creatinina con una $P=0,000$ y los valores menores de 0,4mg/dL se asociaban a niveles subterapéuticos de vancomicina (26). Con los anteriores hallazgos, el punto de corte fue edad mayor a 75 años siendo un factor protector para alcanzar niveles terapéuticos de vancomicina.

Las limitaciones de este estudio son varias. En primer lugar se trata de un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico. Respecto a los niveles séricos de vancomicina, se tomó el registro que correspondía a la toma previa a la cuarta dosis. Sin embargo, no fue posible establecer la hora exacta de la toma. Se asume que la toma fue realizada según el protocolo de enfermería. Otra limitación es que la neutropenia febril no se analizó como subgrupo de los pacientes hemato-oncológicos lo que puede influir en que esta variable no haya tenido significancia estadística. De igual manera se aclara que el cálculo del

volumen de distribución se realizó basado en estudios previos, dado que no contábamos con el software para análisis poblacional, además que estas medidas son estimaciones.

12. CONCLUSIONES

Este es el primer estudio en Colombia en el que se describen las características sociodemográficas de los pacientes que recibieron tratamiento con vancomicina. Se determinó que la enfermedad hematológica es un factor asociado a niveles subterapéuticos de vancomicina. Esta observación marca un precedente en este tipo de población principalmente en el contexto de neutropenia febril en donde se justifica la monitorización con niveles séricos de este medicamento, uso de mayores dosis para alcanzar niveles efectivos con los que se presume una respuesta clínica adecuada y evitar la emergencia de resistencia. Así mismo se encontraron de forma independiente otros factores como la edad, el índice de masa corporal, y los valores de creatinina. Las anteriores variables están en estrecha relación con variables farmacocinéticas como aclaramiento del fármaco y volumen de distribución. Se requieren más estudios de análisis farmacocinético en poblaciones especiales en nuestro medio, que nos permitan establecer relación con desenlaces clínicos. De igual manera realizar estudios en población hematológica para analizar de forma independiente esta población.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Rojas A, Rodríguez-Beltrán J, Couce A, Blázquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: A bitter fight against evolution. *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6–7):293–7.
2. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 1(Suppl 1):S35–9.
3. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, 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.* 2011;52(3):285–92.
4. Reardon J, Lau TTY, Ensom MHH. Vancomycin Loading Doses: A Systematic Review. *Ann Pharmacother.* 2015;29(5):557–65.
5. Hyuk M, Hwa Y, Lee S, Hoon S, Kim J. Neutropenia is independently associated with sub-therapeutic serum concentration of vancomycin. *Clin Chim Acta.* 2017;465:106–11.
6. Levine DP. Vancomycin : A History. *Clin Infect Dis.* 2006;48201:5–12.
7. Moellering RC. Vancomycin : A 50-Year Reassessment. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Suppl 1):3–4.
8. Bruniera R. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects : a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:694–700.
9. Mouton JW. *Fundamentals of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2014. 1-467 p.
10. Bosso J a., Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: A prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5475–9.
11. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734–44.
12. Leong J, Boro M, Winter M. Determining vancomycin clearance in an overweight and obese population. *Am J Heal Pharm.* 2011;68(119):599–603.
13. Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin A Review of Population Pharmacokinetic Analyses. *Clin Pharmacokinet* 2012; 2012;51(1):1–13.
14. Buelga DS, Fernandez M, Herrera E V, Dominguez-gil A. Population Pharmacokinetic Analysis of Vancomycin in Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrob Agents Chemother.*

2005;49(12):4934–41.

15. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: The promise of novel biomarkers. *Blood Purif.* 2009;28(3):165–74.
16. Turnidge JD, Kotsanas D, Munckhof W, Roberts S, Bennett CM, Nimmo GR, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a major cause of mortality in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2009;191(7):368–73.
17. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(12):2658–65.
18. Robinson JO, Phillips M, Christiansen KJ, Pearson JC, Coombs GW, Murray RJ. Knowing prior methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection or colonization status increases the empirical use of glycopeptides in MRSA bacteraemia and may decrease mortality. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(6):530–5.
19. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(6):848–52.
20. Matzke G, McGory R, Halstenson, Charles Keane W. Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25(5):433–7.
21. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(6):1.
22. Shimamoto Y, Fukuda T, Tanaka K, Komori K, Sadamitsu D. Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1247–52.
23. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, 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.* 2013;19(3):365–80.
24. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, 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 Heal Pharm.* 2009;66(1):82–98.

25. Fernandez de gatta M, Buelga DS, Sánchez A, Dominguez-gil A, Garcia MJ. Vancomycin Dosage Optimization in Patients with Malignant Haematological Disease by Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(4):273–80.
26. Minkute R, Briedis V, Steponavičiute R, Vitkauskiene a., Mačiulaitis R. Augmented renal clearance - An evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(6):462–7.
27. Mohr JF, Murray BE. Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1536–42.
28. Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, Leibovici L, Yahav D. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(7):665–73.
29. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of gram-positive infections: Systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(1):17–24.
30. Howden BP, Ward PB, Charles PGP, Korman TM, Fuller A, du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004;38(4):521–8.
31. Romano S, Calvo M V, Caballero D, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44:235–42.
32. Haeseker MB, Croes S, Neef C, Bruggeman CA, Stolk LML, Verbon A. Vancomycin Dosing in Neutropenic Patients. *PLoS One.* 2014;9(11):e112008.
33. Hochart C, Berthon C, Corm S, Gay J, Cliquennois M, Tricot S, et al. Vancomycin serum concentration during febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia. *Med Mal Infect [Internet].* 2011;41(12):652–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2011.09.014>
34. Suzuki Y, Tokimatsu I, Morinaga Y, Sato Y, Takano K, Kohno K. A retrospective analysis to estimate target trough concentration of vancomycin for febrile neutropenia in patients with hematological malignancy. *Clin Chim Acta.* 2015;440:183–7.
35. Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients : what we have learned over the past 30 years. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1305–10.
36. Richardson J, Scheetz M, O'Donnell EP. The association of elevated trough serum vancomycin

concentrations with obesity. *J Infect Chemother.* 2015;21(7):507–11.

37. Conil JM, Georges B, Breden A, Ruiz S, Cougot P, Fourcade O, et al. Estimation of glomerular filtration rate to adjust vancomycin dosage in critically ill patients : superiority of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation ? *Anaesth Intensive Care.* 2014;42(2):178–84.
38. Bourguignon L, Cazaubon Y, Debeurme G, Loue C, Ducher M, Goutelle S. Pharmacokinetics of vancomycin in elderly patients aged over 80 years. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;1–26.