

Vancomicina en perfusión continua, una nueva pauta posológica en las Unidades de Cuidados Intensivos

M.A. ALONSO-FERNÁNDEZ, M.B. ESTÉBANEZ-MONTIEL, M.P. RICO-CEPEDA,
M. CATALÁN-GONZÁLEZ Y J.C. MONTEJO-GONZÁLEZ

Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid. España.

Objetivo. Valorar la eficacia clínica y la incidencia de efectos adversos con la nueva pauta posológica de vancomicina en perfusión continua.

Diseño. Estudio prospectivo, descriptivo durante 17 semanas, desde el 1 de septiembre hasta el 31 de diciembre de 2002.

Ámbito. Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Polivalente del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid.

Pacientes. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en la UCI mayores de 18 años de edad, con sospecha clínica o diagnóstico de infección por cocos grampositivos que fueron tratados con vancomicina en perfusión continua. Durante el período de estudio fueron ingresados 110 pacientes, de los cuales 18 fueron incluidos.

Intervención. Se pautó una dosis inicial de carga de 15 mg/kg de peso administrada en 60 minutos, seguida de dosis de mantenimiento de 30 mg/kg de peso cada 12 horas en perfusión continua.

VARIABLES DE INTERÉS PRINCIPALES. Monitorización de los niveles séricos de vancomicina cada 48 horas y de la función renal mediante la determinación de creatinina sérica diaria y el cálculo de aclaramiento de creatinina basal previa al inicio de la perfusión de vancomicina y semanalmente.

Resultados. Fueron incluidos en el estudio 18 pacientes de los cuales 14 fueron mujeres. La edad media fue de 61,9 años. El APACHE II medio al ingreso fue de 16,7. Los motivos de ingre-

so más frecuentes fueron: shock séptico de distintas etiologías, 7 enfermos; insuficiencia respiratoria en 6. El antibiótico se pautó de forma empírica en 4 pacientes. El microorganismo más frecuentemente aislado en los cultivos microbiológicos fue el *Staphylococcus epidermidis*, 7. La dosis media de vancomicina administrada fue de 25,8 mg/kg/día. Los niveles plasmáticos medios de vancomicina fueron 18,15 µg/ml. La duración media del tratamiento fue de 13,8 días. Se asociaron antibióticos β-lactámicos en todos los pacientes y aminoglucósidos en 11. En 2 pacientes se suspendió el tratamiento por deterioro de la función renal. Once pacientes presentaron mejoría, en 4 hubo fracaso terapéutico y 3 fallecieron.

Conclusiones. La administración de vancomicina en perfusión continua se asocia a una eficacia clínica ligeramente mayor y menores efectos adversos que los descritos con la administración de dosis múltiples. Asimismo supone mayor comodidad de administración, disminución de las cargas de trabajo de enfermería y menor manipulación de los catéteres intravasculares.

PALABRAS CLAVE: vancomicina, perfusión continua, dosis múltiples, nefrotoxicidad, efectos adversos.

CONTINUOUS VANCOMYCIN INFUSION, A NEW POSOLOGICAL SCHEME FOR INTENSIVE CARE UNITS

Aim. To evaluate the clinical effectiveness and incidence of adverse effects related to the new posological scheme of continuous vancomycin infusion.

Design. Prospective, descriptive 17-week study realized September 1, 2002 to December 31, 2002.

Location. Multipurpose Intensive Care Unit of University Hospital Doce de Octubre in Madrid.

Correspondencia: Dra. M.A. Alonso Fernández.
C/ Rey Pastor, 27.
28914 Leganés. Madrid. España.
Correo electrónico: mangelosalonsofernandez@yahoo.es

Manuscrito aceptado el 24-XI-2004.

Patients. There were included all over-18-year-old patients admitted to the Intensive Care Unit for clinically suspected or diagnosed gram-positive cocci infection, and who were receiving treatment with continuous vancomycin infusion. There were 110 patients admitted during the period of study, of which 18 were included.

Intervention. There was ordered an initial dose of 15 mg/kg administered over 60 minutes, followed by a maintenance dose in continuous infusion of 30 mg/kg every 12 hours.

Main variables of interest. Monitoring of vancomycin serum levels every 48 hours, and of renal function through the daily determination of serum creatinine levels and calculation of basal creatinine clearance at the beginning of vancomycin infusion and weekly thereafter.

Results. There were included in the study 18 patients, of whom 14 were women. Average age was 61.9 years old. Average APACHE II scores at time of admittance was 16.7. Most common reasons for admittance were: septic shock of varying etiology (7 patients), and respiratory failure (6 patients). Antibiotics were empirically prescribed in 4 patients. The microorganism more commonly isolated in microbiological cultures was *Staphylococcus epidermidis* (7 patients). The average dose of vancomycin administered was 25.8 mg/kg/day. Average plasma levels of vancomycin were 18.15 µg/ml. Average duration of the treatment was 13.8 days. Also included were the use of β-lactamic antibiotics in all patients, and aminoglycoside antibiotics in 11. Treatment was suspended in 2 patients due to deterioration in renal function. Eleven patients showed improvement, in 4 there was therapeutic failure and 3 patients expired.

Conclusions. The administration of continuous vancomycin infusion is associated with slightly greater clinical effectiveness and fewer adverse effects than those described for multiple-dose administrations. It is also easier to administer, requires less work on the part of nursing staff and reduces manipulation of intravenous catheters.

KEY WORDS: vancomycin, continuous infusion, multiple doses, nephrotoxicity, adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico perteneciente a la familia de los glicopéptidos, cuya importancia en terapéutica antiinfecciosa ha aumentado en los últimos años debido al incremento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a cloxacilina^{1,2}. La vancomicina es un antimicrobiano cuya capacidad bactericida no depende de la concentración sérica, sino que su máxima actividad bactericida se obtiene cuando alcanza concentraciones séricas 4 o 5 veces superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo causante de la infección^{3,4}. En los últimos años, se ha sugerido que la

vancomicina debería ser administrada de tal manera que se pueda prolongar el tiempo en que el antimicrobiano excede la CMI del patógeno causante del cuadro clínico. Para conseguir este objetivo es necesario disminuir el intervalo de administración de dosis o administrar el antibiótico en perfusión continua. El parámetro farmacodinámico que mejor predice la eficacia terapéutica de los antibióticos cuya actividad bactericida no depende de la concentración sérica del medicamento, es el área bajo la curva de 24 horas³. La administración de vancomicina en perfusión continua permite mantener durante más tiempo niveles constantes del antibiótico en sangre por encima de la CMI del microorganismo causante de la infección, y mayor penetración del antibiótico en diferentes tejidos como el líquido cefalorraquídeo⁵ y el líquido pleural⁶.

El planteamiento farmacocinético de los antibióticos en los pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) está siendo modificado en los últimos años debido a que este tipo de pacientes presenta un volumen extracelular muy aumentado, probablemente por balances hídricos positivos, que condiciona aumento del espacio intersticial, cambios agudos en el peso corporal, hipoproteinemia, hipoalbuminemia y valores bajos de hematocrito⁵, entre otros. Gran parte de estos pacientes pueden presentar cierto grado de deterioro de la función renal y frecuentemente es necesario utilizar técnicas de depuración extrarrenal y/o extrahepáticas continuas. Todos estos cambios en la fisiopatología de los pacientes de las UCI conducen a variaciones importantes de los parámetros farmacocinéticos, entre otros la vida media de eliminación del fármaco, el volumen de distribución y su aclaramiento.

La administración de vancomicina en perfusión continua es una alternativa más en el modo de administración de este fármaco que ha sido recientemente reevaluada^{3,7}. Permite optimizar el tiempo que la concentración del antibiótico se mantiene por encima de su CMI y realizar un ajuste posológico más sencillo y barato debido a que la concentración sérica es más estable una vez alcanzado el equilibrio estacionario, siendo necesario realizar menos determinaciones del nivel sérico del fármaco alcanzado, y se asocia con menos efectos adversos⁸. Requiere además un menor tiempo de cuidados de enfermería con un menor riesgo de errores⁹.

El objetivo principal de nuestro estudio fue valorar la eficacia clínica y la incidencia de nefrotoxicidad y otros efectos adversos (neurotoxicidad, síndrome de hombre rojo, neutropenia, reacciones cutáneas, fiebre, etc.) relacionados con el empleo de vancomicina en perfusión continua en pacientes críticos de una UCI.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio prospectivo, descriptivo durante el período comprendido entre el 1 de septiembre de 2002 y el 31 de diciembre de 2002. El ámbito en el que ha sido realizado es la UCI Poliva-

lente de adultos del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid.

Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes ingresados en esta UCI durante el período mencionado, mayores de 18 años de edad, con sospecha clínica o diagnóstico de infección por cocos grampositivos que fueron tratados con vancomicina en perfusión continua.

La pauta posológica empleada consistió en la administración de una dosis inicial de carga de 15 mg/kg de peso diluido en 250 ml de suero salino al 0,9% administrada en 60 minutos (la dosis de carga fue estándar en todos los pacientes sin ser ajustada a la función renal basal). Al finalizar la dosis de carga, se comenzó perfusión continua de mantenimiento a dosis de 30 mg/kg diluido en 250 ml de suero salino al 0,9% cada 12 horas. Se realizaron niveles séricos de vancomicina cada 48 horas, considerando rango terapéutico entre 15-25 µg/ml. El ajuste posológico se efectuó en función de los niveles séricos obtenidos según se describe en la tabla 1.

Todas las infecciones que aparecieron en las primeras 72 horas de ingreso fueron consideradas precoces¹⁰⁻¹². Para valorar la eficacia clínica del antibiótico fueron aceptados los siguientes criterios: a) curación, la resolución de los signos y síntomas clínicos de infección; b) mejoría, la resolución parcial de los signos y síntomas, y c) fracaso, la persistencia o progresión de los síntomas y signos basales relacionados con la infección o la aparición de hallazgos clínicos nuevos, compatibles con una infección activa⁶.

Se observó la frecuencia de aparición de efectos adversos relacionados con el antibiótico, siendo comparada con la descrita en la literatura¹. Las definiciones de los efectos adversos fueron: a) nefrotoxicidad: elevación igual o superior al 50% de la creatinina sérica tras el inicio del tratamiento con vancomicina, para ello se midieron los niveles de creatinina sérica diaria y se calculó el aclaramiento de creatinina antes de iniciar el tratamiento y posteriormente una vez a la semana; b) síndrome del "hombre rojo": aparición de prurito, enrojecimiento, hormigueo, taquicardia y exantema macular eritematoso con afectación fundamentalmente de la cara, cuello, parte alta del tronco, espalda y brazos sin afectar al resto del cuerpo, acompañándose en ocasiones de hipotensión y shock^{1,2}; c) neurotoxicidad del nervio acústico (VIII par craneal): aparición de acúfenos y pérdida de audición para tonos altos^{1,2}, y d) neutropenia¹³: recuento de neutrófilos inferiores a $1 \times 10^9/l$, realizándose hemogramas diarios. También se observó la aparición de fiebre y escalofríos.

Se registraron los antecedentes personales que pudieran ser factores de riesgo para la aparición de los distintos efectos adversos: diabetes mellitus, etilismo crónico, hepatopatía, inmunodepresión farmacológica o hematooncológica, y administración de antibioterapia de amplio espectro previa. Del mismo modo, se analizó la administración conjunta con otros fármacos nefrotóxicos y ototóxicos como los aminoglucósidos, el ácido etacrínico, inmunosupre-

TABLA 1. Ajuste posológico de vancomicina en relación con el nivel sérico

Niveles de vancomicina (µg/ml)	Ajuste posológico
≤ 15	Incrementar 1.000 mg/día
> 15-19	Incrementar 500 mg/día
> 19-25	Mantener la misma dosis
> 25-30	Disminuir 500 mg/día
≥ 30	Suspender la perfusión 6 horas y realizar nuevo nivel sérico

sores (ciclosporina; FK-506), que pudieran favorecer la aparición de los diferentes efectos tóxicos.

Los datos se expresan como media y desviación estándar (DE) para las variables continuas y porcentajes para las variables categóricas.

RESULTADOS

Durante el período de estudio fueron ingresados 110 pacientes, de los cuales 18 (16,36%) fueron tratados con vancomicina en perfusión continua. El APACHE II medio al ingreso de los pacientes incluidos fue 16,7 (DE: 7,59). La edad media de los pacientes fue de 61,93 (DE: 15,55) años, siendo 14 mujeres. Los factores de riesgo que presentaron los pacientes para aparición de nefrotoxicidad y otros efectos adversos fueron los siguientes: 2 diabetes mellitus; 1 etilismo crónico con hepatopatía; 3 inmunodeprimidos debido a enfermedades hematológicas y oncológicas, y 8 habían sido tratados con antibioterapia de amplio espectro previamente. El motivo de ingreso fue: shock séptico, 7; insuficiencia respiratoria grave, 6; disminución del nivel de conciencia, 5 (tabla 2).

Se inició tratamiento antibiótico conociendo el microorganismo y el foco infeccioso en 18 pacientes, mientras que en 4 el tratamiento fue empírico. Los microorganismos aislados en los cultivos microbiológicos fueron: *S. epidermidis*, 7; *S. aureus* oxacilina-sensible, 2; *Streptococcus* spp., otros cocos grampositivos (*Enterococcus faecium*, *S. hominis*,

TABLA 2. Motivo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos

Motivo de ingreso	N.º pacientes
Shock séptico	7
Peritonitis	4
Neumonía adquirida en la comunidad	1
Fascitis necrotizante	1
Mediastinitis	1
Insuficiencia respiratoria	6
Neumonía	2
Broncoespasmo	2
Edema agudo de pulmón	1
Lobectomía	1
Disminución del nivel de conciencia	5
Hemorragia subaracnoidea	3
Hematoma intraparenquimatoso	1
Abscesos cerebrales	1

oxacilina-resistente y *Enterococcus faecalis*), 2. Nueve pacientes presentaron infección precoz.

La dosis media de vancomicina administrada fue de 25,8 (DE: 8,5) mg/kg/día. La duración media del tratamiento fue de 13,8 (DE: 10,8) días (rango 2-38 días). Los niveles plasmáticos medios de vancomicina fueron de 18,1 (12,7 µg/ml). Los niveles séricos de vancomicina presentaron una DE muy elevada debido a que hubo un paciente que falleció precozmente sin poder obtener niveles terapéuticos y otro caso en el que se obtuvieron niveles séricos de vancomicina iguales o superiores a 30 µg/ml. En todos los pacientes se asociaron antibióticos β-lactámicos, en 11 aminoglucósidos y en 9 otros antibióticos.

Once pacientes presentaron mejoría y 4 empeoraron clínicamente. Tres pacientes fallecieron debido a fracaso multiorgánico. Fue preciso suspender el tratamiento con vancomicina por deterioro de la función renal en 2, que fueron tratados con hemodiafiltración venovenosa continua.

DISCUSIÓN

La eficacia clínica en nuestro estudio se estima en un 60%, habiendo incluido en el grupo de éxito terapéutico a aquellos pacientes que han presentado mejoría clínica y curación, debido a que las características del paciente crítico dificultan la clara diferenciación entre ambos grupos. Este valor es ligeramente superior a los descritos en la literatura^{7,8} para la administración de vancomicina en dosis múltiples (30%). Actualmente no se dispone de ensayos clínicos con asignación aleatoria que comparen la administración de vancomicina en perfusión continua con la administración con dosis múltiples. El fallo terapéutico se asocia a una mayor puntuación en el APACHE II al ingreso en la UCI.

La incidencia de nefrotoxicidad de la vancomicina es variable^{1,2}, aunque en los últimos años es menor debido a una mayor purificación del fármaco y a la administración del mismo en perfusión lenta (en 60 minutos aproximadamente). En general, este efecto adverso es reversible al suspender la administración del antibiótico. Según nuestros resultados 2 pacientes presentaron deterioro de la función renal, lo que obligó a la retirada de la vancomicina. Sin embargo, el desarrollo del deterioro de la función renal se objetivó en el contexto de fallo multiorgánico, no pudiendo ser considerado exclusivamente como efecto adverso del fármaco. La aparición del síndrome de "hombre rojo" está relacionada con la administración intravenosa rápida del fármaco. Para evitarlo, se recomienda en la literatura la perfusión lenta del mismo, a una velocidad de aproximadamente 500 mg/h. En nuestro estudio, la dosis inicial de carga ha sido administrada a mayor velocidad, sin observarse la aparición de dicha sintomatología.

La ototoxicidad es una reacción adversa de baja frecuencia^{1,2}. Se asocia a tratamientos prolongados y/o al empleo de concentraciones plasmáticas del antibiótico elevadas (> 80 µg/ml) mantenidas durante varios días. Es difícil valorar la incidencia de apa-

rición de alteraciones auditivas, debido a que no realizamos controles audiométricos previos a la administración del tratamiento, aunque bien es cierto que no se han registrado acúfenos ni disminución de audición (en los pacientes que podían manifestar esta sintomatología), tampoco objetivamos niveles séricos tan elevados como los descritos en la literatura. Únicamente un paciente inmunodeprimido presentó neutropenia. Ningún enfermo tuvo reacciones cutáneas ni fiebre farmacológica atribuible a la vancomicina, cuya incidencia varía un 4%-5%^{1,2}. En nuestro estudio la vancomicina fue administrada a través de una vía venosa central en todos los pacientes, por lo que en ningún caso apareció flebitis.

Podemos concluir que la incidencia de nefrotoxicidad y otras reacciones adversas es inferior a los resultados descritos en la literatura con las pautas posológicas de vancomicina en dosis múltiple^{1,2}. En este estudio no se encontraron otros efectos adversos descritos en la literatura, ni nuevos signos o síntomas que se pudieran atribuir a la administración del antibiótico.

La administración en perfusión continua de la vancomicina permite disminuir el número de manipulaciones realizadas en las llaves de los catéteres empleados para la perfusión, lo que supone un menor riesgo para desarrollar infecciones relacionadas con catéteres y una mayor comodidad de administración. Del mismo modo, permite reducir las cargas en tiempo de enfermería^{8,14-17}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mediavilla A. Macrólidos, lincosaminas. Vancomicina. Otros antibióticos. En: Florez J, editor. Farmacología humana. 2.^a ed. Barcelona: Masson-Salvat médica, Ediciones Científicas y Técnicas, SA; 1992. p. 1039-54.
2. Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers HF. Antimicrobial agents: Tetracyclines, Chloramphenicol, Erythromycin and Miscellaneous antibacterial agents. En: Monoff PB, Ruddon RW, editors. Alfred Goodman Gilman consulting editor. The pharmacological basis of therapeutics. United States of America: The McGraw-Hill Companies; 1996. p. 1123-54.
3. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: Prospective multicenter randomised study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:2460-7.
4. Ackerman BH, Vannier AM, Eudy EB. Analysis of vancomycin time-kill studies with *Staphylococcus* species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1766-9.
5. Albanèse J, Léone M, Brugueroide B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C, et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an Intensive Care Unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1356-8.
6. Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, Rossi C, Franquen P, Cappello M, et al. Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2015-7.
7. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25:433-7.
8. Binning AR, Buttigieg M, Carmichael SJ, Thomson AH. Is it better to administer vancomycin by continuous infusion? (Abs-

tract 387). 16th Annual Congress European Society of Intensive Care Medicine. Amsterdam, Netherlands 5-8 October 2003.

9. Pawlotsky F, Thomas A, Kergueris MF, Debillon T, Roze JC. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosing schedule. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:163-7.

10. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice Guidelines for the Management of Community - Acquired Pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2000;31:347-82.

11. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2000;31:383-421.

12. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the Management of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis*. 2000;32:1249-72.

13. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. American Society of Clinical Oncology. Up-

date of recommendations for the use of hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based Clinical practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2000;18:3558-85.

14. James JK, Palmer SM, Levine DP, Rybak MJ. Comparison of Conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented Gram-Positive infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:696-700.

15. Boereboom FT, Ververs FF, Blankestijn PJ, Savelkoul TJ, van Dijk A. Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1999;25:1100-4.

16. Jacqueline C, Batard E, Pérez L, Boutoille D, Hamel A, Caillon J, et al. *In vivo* efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of linezolid compared to vancomycin in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3706-11.

17. Kawamoto H, Inagawa T, Ikawa F, Sakamoto S, Urabe S. Intrathecal administration of vancomycin for staphylococcal meningitis in a patient with blunt head injury: case report. *J Trauma*. 2002;53:1010-2.