

Actualización en

Monitorización de Vancomicina en Niños: Claves para una terapia segura y eficaz. Revisión narrativa.

[Vancomycin Monitoring in Children: Keys to safe and effective therapy. Narrative review.]

Gabriela Matta¹ , Alexandra Cristancho¹ , Juan Pablo Rojas H.^{1,2,3,4} 

1. Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia; 2. Infectología Pediátrica, Universidad del Valle, Universidad Libre Seccional, Cali, Colombia; 3. Universidad Javeriana, Cali, Colombia; 4. Fundación Universitaria San Martín, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia;

Correspondencia: Gabriela Matta / **Email:** guiselle.cristancho@correounivalle.edu.co

Recibido: 29 de octubre de 2024

Aceptado: 26 de noviembre de 2024

Publicado: 30 de abril de 2025

Palabras clave: Vancomicina, niños, farmacocinética, concentración mínima, monitorización.

Keywords: Vancomycin, children, pharmacokinetics, minimal concentration, monitoring.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Los autores declaran que se siguió las normas institucionales éticas.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la elaboración de este trabajo.

Reproducción: Para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

Datos: Los autores no proporcionaron declaraciones relativas a políticas de uso o disponibilidad de datos.

DOI: 10.37980/im.journal.rspp.20252464

Disponible en:

LatinIndex

LILACS

RevistasMédicas.org

Resumen

La Vancomicina es el antibiótico de primera línea para infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina (MRSA) y también para tratar infecciones sospechadas o confirmadas causadas por otras bacterias gram positivas del género *Enterococcus*. Sin embargo, un índice terapéutico estrecho, requiere equilibrar la eficacia con el riesgo de lesión renal aguda (IRA), y una gran variabilidad entre pacientes en la farmacocinética (PK), hace que la dosificación de vancomicina sea aún más desafiante, lo que requiere el uso de monitoreo terapéutico de fármacos (TDM). Optimizar la dosis de vancomicina es difícil en niños en el año 2009 la Sociedad Americana de Infectología, la Sociedad de Farmacéuticos Hospitalarios y la Sociedad de Farmacéuticos en Infectología desarrollaron el primer consenso para la monitorización terapéutica de vancomicina que sugirió el uso de concentraciones plasmáticas entre 15 y 20 µg/mL como sustituto para ABC/CIM > 400 considerada medida ideal en infecciones por *Staphylococcus aureus*, valor que fuera actualizado en su última versión 2020. La mayoría de los estudios disponibles analiza aisladamente la monitorización terapéutica en pacientes críticos hasta establecer la dosis pediátrica recomendada de 60 mg/kg/día endovenosa. Existen grupos de pacientes pediátricos especiales en quienes el uso de vancomicina y su monitorización terapéutica resulta crítica como los pacientes críticamente enfermos por sepsis o choque séptico, pacientes con insuficiencia renal y pacientes con obesidad principalmente para evitar la nefrotoxicidad. Se necesitan estudios futuros en todas las poblaciones para abordar brechas existentes con evidencia sólida sobre la eficacia del uso de vancomicina en condiciones específicas. A continuación, se presenta una revisión narrativa con base en información recolectada en bases de datos como UpToDate, Google Scholar, Medline, ClinicalKey, Scopus, Embase, Pubmed con el objetivo de describir los aspectos más relevantes de la monitorización de Vancomicina en humanos.

Abstract

Vancomycin is the first-line antibiotic for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections and used to treat suspected or confirmed infections caused by other gram-positive bacteria of the *Enterococcus* genus. However, a narrow therapeutic index requires balancing efficacy with the risk of acute kidney injury (AKI), and large interpatient variability in pharmacokinetics (PK), make vancomycin dosing even more challenging, requiring the use of therapeutic drug monitoring (TDM). Optimizing vancomycin dosing is difficult in children in 2009 the American Society of Infectious Diseases, the Society of Hospital Pharmacists, and the Society of Pharmacists in Infectious Diseases developed the first consensus for vancomycin therapeutic monitoring that suggested using plasma concentrations between 15 and 20 µg/mL as a surrogate for AUC / MIC > 400 is considered an ideal measure in *Staphylococcus aureus* infections, a value that was updated in its latest version in 2020. Most of the available studies analyze therapeutic monitoring in critical patients in isolation until establishing the recommended pediatric dose of 60 mg/kg/day intravenously. There are spe-

cial groups of pediatric patients in whom the use of vancomycin and its therapeutic monitoring is critical, such as critically ill patients due to sepsis or septic shock, patients with renal failure, and patients with obesity, mainly to avoid nephrotoxicity. Future studies are needed in all populations to address existing gaps with solid evidence on the efficacy of using vancomycin in specific conditions. Next, a narrative review on information collected in databases such as UpToDate, Google Scholar, Medline, ClinicalKey, Scopus, Embase, PubMed with the objective of describing the most relevant aspects of Vancomycin monitoring in humans.

INTRODUCCION

La Vancomicina es un antibiótico tricíclico, es una molécula grande e hidrofílica que bloquea la peptidoglicano polimerasa en la pared celular bacteriana resultando en inhibición de la síntesis de la pared celular y daño secundario a la membrana citoplasmática; se ha utilizado ampliamente en pacientes adultos y pediátricos de unidades de cuidados intensivos para el tratamiento de infecciones por organismos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina (MRSA) y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. También se utiliza frecuentemente en el contexto de infecciones intrahospitalarias por Gram positivos (incluida neumonía asociada al ventilador y sepsis de tejidos blandos) mientras se espera la identificación de microorganismos específicos.

En pediatría, independiente de su condición patológica o edad, la dosificación se realiza con base a recomendaciones internacionalmente aceptadas con esquemas de 40 a 60 mg/kg/día en pacientes sin disfunción renal [1,2] .

METODOLOGIA

Se realizaron búsquedas en las bases de datos UpToDate, Google Scholar, Medline a través de PubMed, ClinicalKey, Scopus y Embase, utilizando varias combinaciones de términos indexados y operadores booleanos para identificar los estudios de interés. Se utilizaron los siguientes términos MeSH: "Vancomycin", "Therapeutic monitoring of Vancomycin" OR "trough concentration", "pharmacokinetics" OR "pharmacodynamics". En cuanto al idioma, se tuvo en cuenta publicaciones en idioma inglés y español publicado en cualquier fecha desde su identificación en humanos. El texto se incorporó en un estilo narrativo para un informe actualizado y basado en evidencia sobre la Monitorización de Vancomicina en Niños.

Farmacocinética

Absorción: la absorción oral es insignificante en condiciones normales y parece concentrarse en el colon (p. ej., para el tratamiento de la

infección causada por *Clostridioides difficile*). Sin embargo, los pacientes con inflamación significativa del colon pueden tener absorción y concentraciones séricas detectables. Según el prospecto de vancomicina oral, se han informado concentraciones séricas clínicamente significativas en algunos pacientes que han tomado múltiples dosis orales de vancomicina para el tratamiento de Colitis por *C. difficile*, por lo tanto, la monitorización de las concentraciones séricas de vancomicina puede ser apropiadas en algunas situaciones clínicas (p. ej., pacientes con insuficiencia renal que reciben vancomicina por vía oral, especialmente para ciclos de tratamiento más prolongados) [3] .

Distribución: ampliamente distribuido en los tejidos corporales, con distribución limitada en el Líquido Ceforraquídeo (LCR), aunque es potenciada con meninges inflamadas (p. ej., meningitis) y en tejidos con altas concentraciones de lípidos. Tiene un volumen de distribución de ~ 0,5-0,6 L/kg en niños y no cambia significativamente para la mayoría de los estados o condiciones patológicos [3].

Eliminación: cuando se administra por vía intravenosa se excreta principalmente a través de los riñones y las dosis orales se excretan principalmente en las heces. La vida media de eliminación es de aproximadamente 2 a 3 horas en lactantes, niños y adolescentes con función renal normal, esto se prolonga en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal [3].

Parámetros farmacocinéticos y monitorización
Existe variabilidad entre individuos con relación a la farmacocinética (PK), esto hace que la dosificación de la vancomicina sea desafiante y que en la práctica clínica se requiera del uso de monitoreo terapéutico de fármacos (TDM) para ajustar la dosis basándose en evaluaciones cuantitativas de un fármaco a partir de muestras de tejido o líquido de un paciente individual. El monitoreo terapéutico de vancomicina

es una herramienta práctica que permite ajustar la dosificación mediante determinación de concentraciones sanguíneas con el propósito de obtener metas terapéuticas y reducir el riesgo de toxicidad, sin embargo, hay controversia sobre cuál es el indicador más apropiado y su respectivo valor objetivo para optimizar el tratamiento con vancomicina y reducir la toxicidad [4,5,6].

Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) retrospectivos publicados en niños sugieren que la dosis actual de vancomicina de 45 a 60 mg/kg/día (en dosis divididas administradas cada 6 a 8 horas) puede ser insuficiente para alcanzar los objetivos actualmente recomendados para adultos de un AUC de 400 a 600 mg·h/L (asumiendo una concentración mínima inhibitoria (MIC) de 1 mg/L). De hecho, es posible que se necesiten dosis más altas, que oscilan entre 60 y 80 mg/kg/día administradas en dosis divididas cada 6 horas, para lograr estos objetivos en cepas de MRSA con una MIC de vancomicina de 1 mg/L o menos como resultado de un mayor aclaramiento de vancomicina que la observada en adultos. Sin embargo, para los niños infectados por patógenos MRSA con una MIC de más de 1 mg/L, es poco probable que la exposición objetivo pueda lograrse de manera confiable con dosis de vancomicina previamente investigadas en niños [7].

Los parámetros PK/PD más relevantes para el uso de antimicrobianos que relacionan el tiempo de exposición del fármaco y su efecto farmacológico son: el tiempo en que la concentración plasmática está sobre la concentración inhibitoria mínima del microorganismo medida como porcentaje del intervalo de dosificación ($\%T > MIC$), el valor en que la concentración máxima o pico se mantiene sobre la MIC del microorganismo (C_{max}/MIC) y el área bajo la curva de exposición del fármaco en 24 horas sobre la MIC (AUC_{24}/MIC) [1,4].

Actualmente se acepta que el índice denominado área bajo la curva (AUC) sobre la concentración inhibitoria mínima (MIC) en 24 horas, asumiendo un valor de MIC de 1 mg/L (AUC_{24}/MIC) es el mejor predictor de eficacia y seguridad para el uso de vancomicina en infecciones graves por MRSA. Sin embargo, para el cálculo del AUC se necesitaban varias mediciones de concentraciones sanguíneas, por lo que en la práctica clínica habitual no se realizaba y en

pacientes adultos se ha estimado la AUC utilizando la concentración mínima (C_{min}) medida en un tiempo adecuado para extraer una muestra previo a una dosis, durante el estado estacionario (alrededor de la cuarta dosis, en regímenes fraccionados cada 6 h) con un rango mayor a 10 µg/mL para no inducir aparición de cepas resistentes y menor a 20 µg/mL para reducir el riesgo de nefrotoxicidad asumiéndosele como un marcador sustituto del AUC con mejor correlación, sin embargo en algunos estudios se ha encontrado que no lo sustituye y por tanto su uso no se recomienda, además con el desarrollo de nuevos enfoques, como el software bayesiano, estimar el AUC_{24} se ha vuelto más beneficioso [4,5,6].

Ahora es posible estimar con precisión el AUC por medio de un muestreo farmacocinético. Uno de esos enfoques implica el uso de programas de software bayesianos para estimar el valor del AUC de vancomicina con un muestreo farmacocinético mínimo (es decir, 1 o 2 concentraciones de vancomicina) y proporcionar recomendaciones de dosificación guiadas por el AUC en tiempo real; otro enfoque implica el uso de 2 concentraciones (máxima y mínima) y ecuaciones PK analíticas simples para estimar los valores de AUC [7,8].

En la práctica clínica, el seguimiento de las concentraciones mínimas se traducirá en el logro de un valor mínimo diario de AUC, mientras que el AUC de 24 horas representa en gran medida la concentración promedio durante ese período de tiempo [$AUC_{24} (mg \cdot h/L) = \text{concentración promedio (mg/L)} \times 24 (\text{horas})$]. Para niveles mínimos de 15 a 20 mg/L, esto normalmente equivale a un AUC diario superior a 400 mg·h/L. Sin embargo, existe una variabilidad considerable en el rango superior de valores de AUC asociados con un valor mínimo determinado y aunque la monitorización de la concentración mínima es práctica puede ser insuficiente para guiar la dosificación de vancomicina en todos los pacientes [7].

Anteriormente, se recomendaba realizar TDM inicial antes de la cuarta o quinta dosis, incluida la dosis de carga el día 3 cuando se alcanzaba el estado estacionario, sin embargo, Takahashi et al. informaron que las concentraciones séricas de vancomicina en estado estacionario no se alcanzaron en el día 3 en pacientes con insuficiencia renal, por tanto, para mejorar los re-

sultados clínicos, es preferible alcanzar tempranamente la concentración objetivo de vancomicina mediante el AUC con estimación bayesiana que no requiere concentraciones séricas de vancomicina en estado estacionario [9,10].

El AUC es una medida de la exposición total de un paciente a un fármaco durante un período de tiempo determinado, por tanto, puede representar una medida que genera confusión especialmente cuando sus unidades de medida y el período de tiempo durante el cual se estima no se indican explícitamente. En los estudios de investigación farmacocinéticos, el AUC generalmente se mide después de una dosis única desde "cero" horas hasta el "infinito" ($AUC_{0-\infty}$) ya que representa la exposición total. El AUC generalmente se mide hasta la concentración más baja detectable y posteriormente se realiza una extrapolación al "infinito" sumando la concentración final dividida por la constante de velocidad de eliminación terminal (C_{last}/k). En la práctica clínica, con una dosificación intermitente regular, el AUC se mide durante el intervalo de dosis (τ), y el AUC en estado estacionario ($AUC_{0-\tau}$) es igual al $AUC_{0-\infty}$ después de una dosis única, además se puede calcular una tasa de dosis (es decir, dosis por intervalo de dosis) para alcanzar el $AUC_{0-\tau}$. El AUC es equivalente a la concentración media multiplicada por el período de tiempo (es decir, $C_{media} \times \tau$), tiene unidades de (mg/L), a menudo, se promedia durante 24 h por conveniencia. Es importante que siempre que se incluya el término de AUC se indique el período de tiempo involucrado, como $AUC_{0-\tau}$ o AUC_{0-24} , o AUC_{24} para un período genérico de 24 h en estado estacionario [8].

La monitorización de AUC24h es clínicamente eficaz y tiene menos riesgo de insuficiencia renal aguda que la monitorización de niveles guiada por Cmin. Por lo tanto, la guía TDM estadounidense de 2020 para vancomicina y la guía TDM japonesa de 2022 recomendaron la AUC_{24}/MIC como un predictor confiable para mejorar la eficacia clínica y evitar la nefrotoxicidad, con un objetivo de relación de 400 a 600 mg·h/L [6,10].

El primer estudio en humanos que sugirió un objetivo de AUC_{24}/MIC de 400 mg·h/L derivó este valor a partir de datos observacionales de pacientes con infecciones del tracto respiratorio

inferior por *S. aureus* donde la MIC de vancomicina medida por Broth Microdilution (BMD) fue ≤ 1 mg/L, así, la expresión AUC_{24}/MIC debería modificarse a AUC_{24}/MIC_{BMD} para reflejar el método de determinación de la MIC, porque los diferentes métodos validados de determinación de esta no son intercambiables [8].

A pesar de lo anterior, estos datos aún son controversiales, en el estudio de Dalton et al., no se pudo establecer un índice AUC_{24}/MIC objetivo para lograr la eficacia y seguridad óptimas de la vancomicina, Bellos et al. encontraron que un aumento en la Cmin se asociaba significativamente con un mayor riesgo de nefrotoxicidad y en el estudio de Lodise et al., informaron que la Cmin es el índice farmacodinámico que mejor describe la relación exposición-respuesta a la toxicidad [6].

Por otro lado, en la práctica clínica, la MIC se utiliza más comúnmente para determinar si un microorganismo aislado es susceptible o resistente a un antimicrobiano en particular y, por lo tanto, si ese antimicrobiano debe usarse. Dado que numerosos estudios sugieren que el AUC_{24}/MIC es un objetivo terapéutico importante para las infecciones por *S. aureus* tratadas con vancomicina, una tendencia natural es utilizar la MIC medida de un aislamiento clínico para derivar un objetivo de AUC_{24}/MIC individualizado y ajustar la dosis respectiva; además, es importante tener en cuenta que existen numerosos métodos validados para determinar la MIC entre los que se encuentra la BMD que es un método de referencia comúnmente utilizado para su determinación en estudios observacionales que han evaluado la asociación entre el AUC_{24}/MIC de la vancomicina y los resultados clínicos en pacientes con infección por *S. aureus*, sin embargo, los métodos comerciales que requieren menos mano de obra se prefieren en entornos clínicos, entre estos el E-test y los métodos automatizados que son modificaciones de la BMD son los más utilizados [8].

Dos aspectos que deben considerarse al interpretar la idoneidad de la MIC como herramienta para la individualización de dosis son el sesgo (Método de referencia) y la precisión del método de medición (En BMD es ± 1 dilución $\log_2$). Además, se ha considerado que el valor MIC de vancomicina es de menos importancia por varias razones, el rango de valores de MIC en-

tre los aislados de MRSA contemporáneos es estrecho, y en la mayoría de las instituciones es de 1 mg/L o menos, la medición de los valores de MIC es imprecisa, por lo tanto es probable que la variabilidad de estos refleje un error de medición, además, existe un alto grado de variabilidad entre los métodos de prueba de MIC disponibles comercialmente en relación con el método de BMD y los resultados generalmente no están disponibles dentro de las primeras 72 horas de la recolección del cultivo índice, aunque los datos actuales indican que la relación AUC_{24}/MIC de vancomicina debe optimizarse en las primeras etapas del curso de la infección. Aunque la relación AUC_{24}/MIC se considera el factor PK/PD de mayor eficacia para la vancomicina, en pacientes con infecciones graves por MRSA se podría utilizar una dosificación guiada por el AUC asumiendo una MIC de 1 mg/l [7,8].

Teniendo en cuenta estos problemas, no está claro si ajustar la dosis basándose en una MIC medida es mejor o peor que simplemente asumir un valor poblacional para la MIC (p. ej., 1 mg/L para *S. aureus*), por tanto, la decisión de utilizar MIC medidas debe ser individualizada considerando no solo la imprecisión de los métodos de prueba de MIC, sino también el progreso clínico del paciente, el riesgo de fracaso del tratamiento y cualquier toxicidad observable. Además, es mejor considerar el valor "inicial" de 400 mg·h/L como una guía y no como un objetivo rígido [8].

Para la vancomicina, la recomendación común de las pautas de una AUC_{24}/MIC de 400 mg·h/L es para un período de 24 horas. El sub-índice '24' se ha omitido a menudo en referencias posteriores, como esto causa confusión, creemos que esta relación siempre debe indicarse como AUC_{24}/MIC_{BMD} . Este AUC_{24} es equivalente a la concentración media en estado estacionario multiplicada por 24 h. Un objetivo de AUC_{24} de 400 mg·h/L tiene una concentración media de 16,7 mg/L ($400/24 = 16,7$). Cabe señalar que el valor de 16,7 mg/L es para la concentración total, que debe corregirse en función de la unión a proteínas para derivar la concentración libre (no unida) biológicamente activa para una interpretación significativa frente a los valores de MIC que se basan en concentraciones de fármaco no unido. Los estudios observacionales que relacionan la exposición a la vancomicina con la eficacia o la

toxicidad han utilizado concentraciones totales de vancomicina (es decir, vancomicina unida a proteínas y libre) y, por lo tanto, nos referiremos al AUC total del fármaco. La unión proteica media de la vancomicina es de alrededor 0,3 a 0,5, pero existe variación inter-individual sustancial en pacientes hospitalizados. Se requieren más investigaciones para determinar si la medición directa de las concentraciones de vancomicina libre, o la estimación mediante fórmulas, son valiosas en entornos clínicos o de investigación [8].

Con respecto al nivel mínimo de concentración, las tasas de fracaso del tratamiento fueron significativamente menores con ≥ 15 µg/mL que con < 15 µg/mL (odds ratio [OR] = 0,63, IC 95% = 0,47–0,85, $p = 0,003$); Kullar et al., demostró una tasa de fracaso significativamente menor a ≥ 10 µg/mL en un análisis retrospectivo de un solo centro.

La incidencia de insuficiencia renal aguda se comparó entre niveles mínimos de < 10 , 10–15, 15–20 y > 20 µg/ml, y la incidencia fue significativamente mayor en niveles mínimos más altos en cualquier comparación. Los niveles mínimos de 15 a 20 µg/ml, que aumentaron la eficacia del tratamiento, representaron un factor de riesgo significativo de insuficiencia renal aguda (IRA) en comparación con niveles de 10 a 15 µg/ml (OR = 1,63, IC del 95 % = 1,16 a 2,27, $p = 0,004$), sin embargo, no se pudo determinar un nivel mínimo objetivo que garantice tanto la eficacia como la seguridad [10].

Es un enorme desafío para las instituciones con recursos limitados estimar el AUC_{24} utilizando un enfoque bayesiano o mediante las ecuaciones PK, especialmente en los países en desarrollo. Por lo tanto, en algunos países no solo se sigue recomendando el AUC_{24} , sino también el Cmin como un método eficiente y accesible para monitorear la dosificación de la vancomicina, así, algunas directrices como las establecidas por el Comité Anti-infecciones de la Asociación Internacional de Vigilancia de Medicamentos Terapéuticos y Toxicología Clínica, recomendaron un Cmin objetivo de 10 a 15 mg/L para infecciones graves por MRSA en 2022 y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos recomendó una Cmin de 15 a 20 mg/l para infecciones graves en el 2020 [6].

Adicionalmente, se han reportando estudios como el realizado por Wanqiu Yang et al., en el que se plantea una correlación sólida entre el Cmin y el riesgo de nefrotoxicidad con un punto de corte identificado en 14,55 mg/L (OR (IC del 95%) = 2,193 (1,582–3,442), $p < 0,001$), además, se encontró que los estudios con una Cmin de 10 a 15 mg/L y 15 a 20 mg/L mostraron que casi el 80% tenía un AUC₂₄ de 400 a 600 mg·h/L, lo que sugiere que la Cmin puede servir como sustituto de AUC₂₄ hasta cierto punto puesto que la sustitución directa de la Cmin por el AUC₂₄ no siempre es factible debido a variaciones farmacocinéticas individuales [6].

La monitorización con Cmin, particularmente para la prevención de la nefrotoxicidad puede ser útil, se ha reportado que tiene una buena correlación con el AUC₂₄ dentro de rangos específicos y puede ser un enfoque valioso en la práctica clínica, principalmente cuando la concentración excede los 15 mg/L, sin embargo, hasta el momento los datos no son concluyentes, no se ha determinado un límite definitivo para el AUC₂₄ en relación con la nefrotoxicidad, ni tampoco para la Cmin y el AUC₂₄/MIC en términos de eficacia, lo que subraya la necesidad de realizar investigaciones adicionales [6].

Actualmente, en la guía de consenso para el seguimiento terapéutico de la vancomicina se recomiendan concentraciones basales de 15-20 mg/L como marcador sustituto para el AUC₂₄/MIC óptimo de vancomicina si la MIC es ≤ 1 mg/l en pacientes con función renal normal. Por otro lado, en pacientes críticos pediátricos sin disfunción renal es importante tener en cuenta que las dosis habituales de vancomicina pueden dar origen a niveles subterapéuticos, lo que podría exponer a nuestros pacientes a fracasos clínicos, entre otras complicaciones [5,11].

La exposición objetivo del AUC generalmente debe alcanzarse en un plazo de 48 horas y la gravedad de la infección no justifica objetivos de AUC más altos.

Una vez alcanzado el AUC objetivo, se recomienda una monitorización una vez a la semana para pacientes hemodinámicamente estables y una monitorización más frecuente o diaria en pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad o que están hemodinámicamente inestables [12].

Monitorización de vancomicina en paciente críticamente enfermo

En el entorno de cuidado crítico pediátrico existe una amplia posibilidad de patologías con alteración de la funcionalidad orgánica, cambios rápidos en los niveles de proteínas que asociado a diversas terapias agresivas pueden resultar en cambios dramáticos de la distribución de medicamentos generando un importante impacto negativo y un aumento de la morbi-mortalidad. Es probable que los pacientes críticamente enfermos presenten modelos compartimentales efectivamente diferentes para la distribución y eliminación de fármacos, lo que puede tener un efecto profundo en los cálculos de parámetros como el AUC₂₄ utilizando diferentes modelos de software [2].

Desde el punto de vista fisiopatológico, un paciente pediátrico críticamente enfermo puede presentar fuga capilar, cambios dinámicos en los volúmenes corporales, alteración del aclaramiento renal, diferencias en la concentración de proteínas, la unión del fármaco y alteración en la función hepática que, en este caso, puede generar cambios significativos en las concentraciones séricas de vancomicina incluso a dosis estándar. Las intervenciones terapéuticas como la terapia de reemplazo renal, la oxigenación por membrana extracorpórea, la administración de líquidos y de productos sanguíneos, el uso de agentes vasoactivos y la administración de múltiples fármacos pueden contribuir a cambios en la farmacodinámica [2].

Dado lo anterior, parece sensato suponer que los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos estarán en constante variación mientras hayan cambios sustanciales en parámetros como el equilibrio hídrico, los niveles de proteínas, el pH y la función orgánica (particularmente la función renal y, en menor medida, la hepática), por lo tanto, el logro de niveles terapéuticos óptimos de vancomicina puede depender de las pruebas realizadas, del ajuste continuo de la dosis y de las respuestas clínicas al tratamiento [2].

En el estudio realizado por Villena et al., se planteó el uso de una dosis más alta de vancomicina, especialmente en niños entre 1 y 12 años. Gómez et al., sugirieron un aumento de la dosis de vancomicina a 80 mg/kg/día en niños críticamente enfermos y recomendaron una dosis de 90 a 100 mg/kg/día en pacientes

pediátricos quemados asociados a sepsis. Este hallazgo se basó en su estudio de 13 niños de entre 1 y 11 años con lesiones térmicas graves y diagnóstico de sepsis, la concentración mínima de vancomicina aumentó significativamente de $7,4 \pm 6,0 \mu\text{g/ml}$ a $13,0 \pm 4,8 \mu\text{g/ml}$ después del ajuste de dosis de $43,4 \pm 9,0 \text{ mg/kg}$ a $98,0 \pm 17,9 \text{ mg/kg}$, esto sugiere que valores basales de vancomicina entre 10 y $15 \mu\text{g/mL}$ puede ser adecuado dado que el 81% de los pacientes alcanza valores de $\text{AUC}_{24}/\text{MIC} > 400 \text{ mg.h/L}$; con estos hallazgos, es importante obtener concentraciones plasmáticas basales de vancomicina $> 10 \mu\text{g/mL}$ dado que se relacionaría con una mayor probabilidad de eficacia terapéutica [1,2].

Los pacientes con patología crítica presentan una respuesta inflamatoria sistémica que altera los parámetros PK/PD, determinando un volumen de distribución (Vd) real mayor al Vd teórico, esto influye en las concentraciones plasmáticas obtenidas de vancomicina que sumado a situaciones clínicas que incluyen intervenciones terapéuticas (uso de fármacos vasoactivos, cargas de volumen con cristaloideos o coloides) y condiciones fisiológicas del paciente (incremento del aclaramiento de creatinina) finalmente resultara en un aumento del Vd [1].

Onyinye et al. han demostrado que la unión a proteínas es generalmente menor en niños más pequeños (posiblemente debido a niveles más bajos de albúmina, pero también a niveles bajos de IgA) con niveles más altos de vancomicina libre, sin embargo, se requerirá más investigación en el futuro, particularmente porque los niveles de proteínas pueden cambiar drásticamente en niños críticamente enfermos y las terapias podrían incluir productos plasmáticos e infusiones de albúmina. Por otro lado, en el estudio realizado por Sridharan et al., se encontró que alcanzar un $\text{AUC}_{24} > 400 \mu\text{g.h/mL}$ no se vio afectado por la unión de vancomicina y por tanto es difícil saber cuáles serían las implicaciones de la unión a proteínas para $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$. La hipotermia también está relacionada con una disminución del aclaramiento de vancomicina, y esto debe tenerse en cuenta en futuras investigaciones [2].

Reconocer y comprender que los pacientes críticos pediátricos que padecen un *shock* séptico (oncológicos con neutropenia febril, grandes quemados, antecedente de trasplante, infeccio-

nes graves) presentan alteraciones de los parámetros PK/PD, es fundamental, porque permite individualizar el tratamiento y optimizar el resultado clínico y microbiológico [1].

Infusión de vancomicina

El nivel de PK que se debe monitorear es el nivel de meseta (es decir, la concentración en estado estacionario) con una concentración objetivo de 20 a $25 \mu\text{g/ml}$ para infusión continua. Sin embargo, hacen falta más estudios comparativos sobre la eficacia y la seguridad entre la terapia de infusión continua e intermitente basada en la dosificación guiada por el AUC. Se recomienda administrar la vancomicina durante más de una 1 hora para prevenir reacciones relacionadas con la infusión y una administración más prolongada (30 min/0,5 g) cuando se utilizan dosis de más de 1 g. La dosis recomendada se puede modificar utilizando modelos farmacocinéticos poblacionales para lograr los objetivos de AUC suponiendo que la MIC es igual a $1 \mu\text{g/ml}$ [10].

Monitorización de vancomicina en insuficiencia renal

El utilizar concentraciones plasmáticas de vancomicina nos permite ajustar su dosificación con el propósito de alcanzar las metas terapéuticas y reducir su riesgo de toxicidad. En las recomendaciones del 2022 se sugirió un nomograma para el régimen tentativo según el peso corporal y el aclaramiento de creatinina (CL_{cr}) en pacientes con insuficiencia renal [10].

El tiempo promedio para alcanzar un nivel mínimo de vancomicina de $15 \mu\text{g/mL}$ con infusión intermitente fue de $50 \pm 21 \text{ h}$, versus $16 \pm 8 \text{ h}$ para alcanzar un nivel sérico estable de $20 \mu\text{g/mL}$ con infusión continua ($p < 0,001$). Un menor riesgo de insuficiencia renal aguda se ha demostrado con la administración continua que con la administración intermitente utilizando dosificación guiada con dosis de carga de 15 a 20 mg/kg , seguida de una dosis de mantenimiento de 30 a 40 mg/kg de forma continua durante 24 horas [10].

Las concentraciones mínimas y máximas de vancomicina aumentaron a medida que aumentaron los niveles séricos de urea y creatinina, disminuyendo el (CL_{cr}). Sridharan et al. compararon la farmacocinética de vancomicina entre niños con aclaramiento renal aumentado (ARC) (Definido como $\text{CL}_{\text{cr}} > 130 \text{ ml/min/1,73}$

m2) y aquellos con aclaramiento renal normal (NRC). En el 40% de los pacientes con ARC, hubo CL_{cr} significativamente mayor, una vida media más corta y un AUC24 más bajo. Ninguno de los niños con ARC alcanzó un AUC24 > 400 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ después de la primera dosis, mientras que sólo el 26,5% de los niños alcanzó esta concentración en estado estacionario [2] (ver tabla suplementaria 1).

El aclaramiento de vancomicina puede variar de muy bajo a muy alto. En un estudio, la CL_{cr} después de la primera dosis fue similar a la obtenida después de dos o tres dosis de vancomicina, pero esto fue en un grupo de pacientes sin disfunción renal, el CL_{cr} puede haber cambiado dramáticamente en pacientes con disfunción renal o multiorgánica en evolución, además, la administración concomitante de un medicamento nefrotóxico puede reducir el aclaramiento renal con un aumento de las concentraciones plasmáticas de vancomicina [10].

Aunque existen asociaciones entre niveles elevados de vancomicina y el uso de fármacos nefrotóxicos como la furosemida en niños críticamente enfermos, se necesitan más estudios para comprender la naturaleza de las relaciones entre la vancomicina, la IRA y otros agentes. Claramente, en algunos pacientes se produce un aumento de la CL_{cr} de vancomicina y puede estar asociado con niveles sustancialmente subterapéuticos de vancomicina en pacientes con excreción renal aumentada [2].

La vida media de la vancomicina en los estudios revisados osciló entre 2 y 24 horas, sin embargo, en la insuficiencia renal aguda, incluso con terapia de reemplazo renal, la vida media es más prolongada; no está claro hasta qué punto esto puede deberse a cuestiones como la penetración variable de la vancomicina en tejidos como el líquido cefalorraquídeo o el pulmón, o cuestiones como las cantidades relativas de unión a proteínas. Existe preocupación sobre las suposiciones hechas en el cálculo del AUC24 en el ámbito pediátrico, particularmente cuando se basa únicamente en los niveles mínimos porque hay poca información sobre los modelos compartimentales apropiados a utilizar [2].

Se recomienda la medición (nivel mínimo y nivel máximo 1 a 2 h después de la infusión), especialmente en pacientes con insuficiencia renal que reciben vancomicina durante un in-

tervalo de 24 h, pacientes con riesgo de insuficiencia renal inducida por vancomicina y aquellos con enfermedad grave o complicada secundaria a infecciones por SARM. Lannery et al. demostró que la infusión continua se asoció con un menor riesgo de IRA (lesión renal aguda) (OR = 0,47, IC del 95 % = 0,34–0,65) y una tasa de consecución del objetivo farmacocinético más alta (OR = 2,63, IC del 95 % = 1,52–4,57) que la infusión intermitente [10].

Monitorización de vancomicina en obesidad

La obesidad en términos de índice de masa corporal (IMC) se define con un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ y actualmente se puede dividir en: obesidad clase I (IMC : 30,0-34,9 kg/m^2), obesidad clase II (IMC : 35,0-39,9 kg/m^2) y clase III u obesidad mórbida (IMC : $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$) [7].

Este cambio en la distribución del tamaño corporal es relevante para el cálculo de las dosis de vancomicina en función del peso corporal del paciente. La obesidad puede estar asociada con un mayor riesgo de nefrotoxicidad inducida por vancomicina, en parte debido a la exposición supra terapéutica resultante de las dosis de mantenimiento calculadas utilizando el peso corporal real.

La selección de la dosis de carga de vancomicina depende del volumen de distribución estimado y teniendo en cuenta que la dosificación de vancomicina se basa en el peso corporal total (mg/kg) tanto para niños obesos como para niños no obesos, se ha documentado que las concentraciones séricas pueden ser más altas en obesidad, sin embargo, no se sabe si estas diferencias son de suficiente importancia clínica para sugerir diferentes dosis empíricas de vancomicina en niños obesos en este momento. Al igual que los niños no obesos, los niños obesos <12 años, en comparación con los ≥ 12 años, pueden requerir una dosis mayor de mg/kg , por tanto, hasta el momento solo en niños obesos se recomienda el uso de dosis de carga a 20 mg/kg de peso corporal total [7].

Rybak et al. han evaluado regímenes de mantenimiento en niños obesos que oscilan entre 40 y 80 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (calculados utilizando el peso corporal total), y algunos constituyen dosis máximas de 1 a 2 g. Además, cuando se administró dosis de vancomicina de 60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ por peso corporal total, en niños obesos <12

años frente a ≥ 12 años alcanzaron un AUC/MIC de ≥ 400 (70% y 84%, respectivamente). También se encontró que el uso de una dosis de carga de 20 mg/kg basada en el peso corporal total en niños obesos aumentó el logro de un AUC/MIC de ≥ 400 , especialmente dentro de las primeras 12 horas de tratamiento [7].

Como alternativa al peso corporal total, un estudio recomendó el uso de la superficie corporal para dosificar vancomicina, lo que requiere establecer un régimen de dosificación diferente y obtener mediciones de altura que no siempre están disponibles en la práctica clínica. El área de superficie corporal generalmente no se usa para dosificar medicamentos en niños, excepto para agentes quimioterapéuticos [7].

Es probable que la monitorización terapéutica sea de particular valor en niños obesos, tanto para la respuesta terapéutica como para el riesgo de IRA. Las recomendaciones específicas para el seguimiento terapéutico en niños no obesos también pueden aplicarse a niños obesos [7].

Conclusiones

Finalmente, el uso adecuado de las recomendaciones planteadas hasta el momento sobre la monitorización de la vancomicina en pediatría es fundamental para impactar positivamente en los resultados de los pacientes, es necesario promover diversas intervenciones incluidas las reuniones educativas, implementación de guías y difusión de material educativo sobre la dosificación, el seguimiento y la nefrotoxicidad de la vancomicina.

Si bien ha surgido literatura valiosa relacionada con adultos, niños y recién nacidos desde la última directriz sobre vancomicina, se necesitan estudios futuros en todas las poblaciones de pacientes para abordar las brechas existentes con evidencia sólida sobre datos de eficacia para respaldar el uso de vancomicina en poblaciones específicas y para otros tipos de infecciones, para patógenos específicos incluidos estafilococos coagulasa negativos y especies de *Streptococcus*, regímenes de dosificación de carga y mantenimiento óptimos para pacientes con obesidad e insuficiencia renal y datos sobre toxicodinámica de vancomicina en pacientes críticos [7].

RECOMENDACIONES

- Si el paciente recibió vancomicina recientemente, revise el régimen anterior y la información del paciente para iniciar el tratamiento más la dosis terapéutica reciente.
- La dosis de vancomicina debe basarse en el peso corporal real para infecciones graves en pacientes críticamente enfermos.
- La dosis inicial de vancomicina recomendada para niños con condiciones normales de función renal y sospecha de infecciones graves por MRSA (incluida neumonía, piomiositis, osteomielitis multifocal, bacteriemia complicada y fascitis necrosante) es: 60 a 80 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 horas para niños de 3 meses a menos de 12 años o 60 a 70 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 a 8 horas para niños ≥ 12 años.
- La dosis máxima diaria empírica es de 3.600 mg en niños con función renal adecuada. La mayoría no deben necesitar más de 3000 mg/día y las dosis deben ajustarse en función del AUC₂₄/MIC. El monitoreo debe ser temprano cuando las dosis superan los 2.000 a 3.000 mg/día.
- La relación AUC₂₄/MIC se considera el factor PK/PD de mayor eficacia de la vancomicina y su monitorización se debe realizar preferiblemente con estimación bayesiana.
- Cuando sea posible, se sugiere el uso rutinario de dosificación guiada por el AUC independientemente de la gravedad o complejidad de las infecciones por MRSA porque disminuye el riesgo de insuficiencia renal aguda. La monitorización terapéutica puede comenzar dentro de las 24 a 48 horas posteriores al tratamiento con vancomicina para infecciones graves por MRSA y hasta un estado casi estable (es decir, 3 días después) en pacientes con infecciones leves/moderadas por MRSA y en aquellos sin riesgo de IRA.
- En infecciones graves por MRSA, alto riesgo de nefrotoxicidad, función renal inestable (deterioro o mejora significativa) y ciclos prolongados de tratamiento (más de 3 a 5 días) es mejor que los médicos que intentan optimizar el tratamiento con vancomicina utilicen una dosifi-

cación guiada por el AUC y asuman una MIC de 1 mg/l (a menos que se sepa, a través de la BMD, que es mayor o menor que 1 mg/L) manteniendo valores entre 400 y 600 mg·h/L por BMD o ≥ 200 por E-test.

· La monitorización de la concentración mínima es práctica, sin embargo, puede ser insuficiente para guiar la dosificación de vancomicina en todos los pacientes por lo cual no se recomienda. En caso de no contar con la medición de AUC_{24}/MIC es posible mantener las concentraciones mínimas entre 15 y 20 mg/l si la MIC es ≤ 1 mg/l para infecciones graves debidas a MR-SA en pacientes con función renal normal.

· La monitorización frecuente o diaria puede ser prudente para pacientes hemodinámicamente inestables (p. ej., aquellos con enfermedad renal terminal) y una monitorización semanal para pacientes hemodinámicamente estables.

· La monitorización rutinaria de las concentraciones máximas séricas no se recomienda.

REFERENCIAS

- [1] Acuña C, Morales J, Castillo C, Torres JP. Farmacocinética de vancomicina en niños hospitalizados en una unidad de paciente crítico [Pharmacokinetics of vancomycin in children hospitalized in a critical care unit]. *Rev Chilena Infectol.* 2013 Dec;30(6):585-90. Spanish. doi: [10]4067/S0716-10182013000600001. PMID: [24522298]
- [2] Akunne OO, Mugabo P, Argent AC. Pharmacokinetics of Vancomycin in Critically Ill Children: A Systematic Review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022 Jan;47(1):31-48. doi: [10]1007/s13318-021-00730-z. Epub 2021 Nov [8] PMID: 34750740; PMCID: PMC8574943.
- [3] Dalton BR. What Is the Best Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Parameter to Assess Efficacy? A Critical Review of Experimental Data and Assessment of the Need for Individual Patient Minimum Inhibitory Concentration Value. *Microorganisms.* 2023 Feb 24;11(3):567. doi: [10]3390/microorganisms11030567. PMID: 36985141; PMCID: PMC10051726.
- [4] Drennan PG, Begg EJ, Gardiner SJ, Kirkpatrick CMJ, Chambers ST. The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward? *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Apr;53(4):401-407. doi: [10]1016/j.ijantimicag.2018.12.014. Epub 2018 Dec [29] PMID: [30599240]
- [5] Elbarbry F. Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018 Jun;43(3):259-268. doi: [10]1007/s13318-017-0456-4. PMID: [29260505]
- [6] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Infectious Diseases Society of America. 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 Feb 1;52(3):e18-55. doi: [10]1093/cid/ciq146. Epub 2011 Jan [4] Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2011 Aug 1;53(3):319. PMID: [21208910]
- [7] Matsumoto K, Oda K, Shoji K, et al. Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in the Framework of Model-Informed Precision Dosing: A Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmaceutics.* 2022 Feb 23;14(3):489. doi: [10]3390/pharmaceutics14030489. PMID: 35335866; PMCID: PMC8955715.
- [8] Mejías-Trueba M, Alonso-Moreno M, Gutiérrez-Valencia A, et al. Association between Vancomycin Pharmacokinetic Parameters and Clinical and Microbiological Efficacy in a Cohort of Neonatal Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 Nov 15;66(11):e0110922. doi: [10]1128/aac.01109-22. Epub 2022 Oct [12] PMID: 36222533; PMCID: PMC9664865.
- [9] Murphy M, Girdwood ST, Scheetz MH. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: Therapeutic Monitoring of Vancomycin. *J Hosp Med.* 2020 Dec;15(12):740-742. doi: [10]12788/jhm.3507.

- PMID: 33231544; PMCID: PMC8034673.
- [10] Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, 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* [Internet]. 2020 May 18 [cited 2024 Jun 17];77(11):835–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191793/>
- [11] Villena R, González CA, Nalegach ME, Vásquez A, Villareal M, Drago M. Monitoreo terapéutico de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico [Therapeutic monitoring of intravenous vancomycin in a pediatric critical care unit]. *Rev Chilena Infectol*. 2014 Jun;31(3):249-53. Spanish. doi: [10]4067/S0716-10182014000300001. PMID: [25146197]
- [12] Yang W, Zhang K, Chen Y, Fan Y, Zhang J. Is It Still Beneficial to Monitor the Trough Concentration of Vancomycin? A Quantitative Meta-Analysis of Nephrotoxicity and Efficacy. *Antibiotics (Basel)*. 2024 May 28;13(6):497. doi: [10]3390/antibiotics13060497. PMID: 38927164; PMCID: PMC11200798.