

Comentario de artículo original

COMENTARIO DE ARTICULO ORIGINAL:

“ Vancomycin pharmacokinetic–pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children”

Dres. Fiorella Tomas, Héctor Telechea.

Se analizará el artículo original “Vancomycin pharmacokinetic–pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children” publicado en *Pediatric Crital Care Medicine* en 2011.

Vancomicina es un antibiótico glucopéptido de amplio uso en la práctica clínica. El consumo de este antibiótico ha aumentado en los últimos años en nuestro medio, en especial desde la aparición de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente a nivel comunitario.

La misma presenta propiedades farmacocinéticas complejas. La dosis habitual es 1g por vía intravenosa cada 12 horas, presenta una vida media de eliminación de 4 a 8 horas en pacientes con función renal normal y aumenta en insuficiencia renal. Su volumen de distribución es 0.39 a 0.92l/kg. Las concentraciones plasmáticas consideradas terapéuticas son 25-40 mg/l para la concentración máxima y 5-12 mg/l para la concentración mínima.

En los últimos años se ha comenzado a prestar atención al parámetro farmacocinético y farmacodinámico que mejor describe la erradicación microbiológica producida por vancomicina sobre *Staphylococcus*. Este parámetro es el área debajo de la curva en 24 horas (ABC₂₄) en relación a la Concentración inhibitoria mínima (CIM) de *Staphylococcus*.

Se ha establecido principalmente en pacientes adultos, que alcanzar valores de ABC24 /CIM > 400, se asociaría a mejor pronóstico de las infecciones estafilococcicas, especialmente si estos valores fueron obtenidos durante el primer día del tratamiento. . No se ha establecido si el régimen de dosificación habitualmente recomendado de vancomicina en niños críticamente enfermos es adecuado para alcanzar dicho valor.

Para determinar si estos regimenes posológicos son adecuados se realizó un estudio de farmacocinética clínica en la Unidad de Cuidados Intensivos de Niños (UCIN) del Centro Hospitalario Pereira Rossell. El objetivo del mismo fue calcular los parámetros farmacocinéticos de vancomicina en niños críticamente enfermos y estimar el valor del ABC24/CIM par *S. aureus* alcanzado con la dosis actual recomendada de vancomicina.

Se incluyeron en el estudio aquellos niños hospitalizados en UCIN y que recibían tratamiento antibiótico con vancomicina, independientemente de la indicación de la misma. Los pacientes con alteración de la función renal fueron excluidos.

Vancomicina fue administrada por vía intravenosa durante 1 hora cuatro veces día. La dosis fue 40mg/kg/día para el tratamiento de infecciones extrameningeas y 60mg/Kg/día para infecciones del SNC. Las muestras para la dosificación plasmática fueron obtenidas el primer día de tratamiento. Para la determinación de la concentración máxima (Cmax) se obtuvo muestra de sangre 1 hora después de la tercera dosis administrada, y para obtener la concentración mínima (Cmin) se tomó una muestra plasmática 15 minutos previo a la siguiente dosis. Valores de Cmax de 20-40 ¼g/ml y 5-0¼g/ml de Cmin fueron considerados como valores terapéuticos. Se calculó el volumen de distribución (Vd) y vida media de eliminación (t1/2) mediante la aplicación de un software de farmacocinéticas clínica, asumiendo un modelo monocompartmental. El clearance fue calculado según la fórmula $Cl = \ln 2 \times VD / t_{1/2}$. El ABC24 se calculó mediante la fórmula $Dosis\ diaria / Cl$.

Participaron del estudio 22 niños, 12 de sexo masculino, con una media de edad de 38 meses. En el primer día de tratamiento 7/18 niños alcanzaron un valor de Cmax dentro del rango terapéutico, y 16/22 para Cmin. Considerando valores de CIM de 1¼g/ml, 9/18 niños alcanzaron un valor de ABC24/CIM >400; si la CIM es de 2¼g/ml 1 solo paciente alcanzó el valor objetivo de ABC24/CIM >400.

En el tercer día de tratamiento 7/15 niños alcanzaron un valor de C_{max} dentro del rango terapéutico y 11/15 para C_{min} . Considerando valores de CIM de $1\frac{1}{4}$ g/ml, 7/15 niños alcanzaron un valor de $AC_{24}/CIM >400$; si el valor de CIM considerado es de $2\frac{1}{4}$ g/kg solo un paciente alcanzó el valor.

El valor promedio del V_d fue 0,5 lt/kg, $t_{1/2}$ 3,1 hs, y clearance 1,95 ml/kg/min en el primer día. En el tercer día 0,86 lt/kg, 4,5 hs y 2,47 ml/kg/min respectivamente.

En los niños que presentaron balance hídrico (BH) negativo, el valor de C_{max} y C_{min} fue significativamente más alto que en aquellos con BH positivo. El valor del V_d fue más elevado en aquellos pacientes que se presentaron con BH positivo 0.6l/kg vs 0.3l/kg en aquellos con BH negativo. A su vez se determinó la presencia de correlación lineal negativa entre V_d y ABC_{24}/CIM , en el primer día de tratamiento. Y en el tercer día, se encontró correlación lineal negativa entre el clearance y ABC_{24}/CIM . Estos resultados muestran la importancia de tomar en cuenta al BH como un indicador clínico útil que permite estimar el V_d .

Este comportamiento farmacocinético sugiere la utilidad de una dosis carga al inicio del tratamiento como una estrategia terapéutica para alcanzar valores de $ABC_{24}/CIM > 400$ en las etapas iniciales del tratamiento. En los pacientes con BH positivo se recomienda comenzar el tratamiento con vancomicina con una dosis de carga de 18 a 24mg/kg.

La principal conclusión del presente estudio es haber demostrado que con las dosis actualmente recomendadas de vancomicina menos del 50% de los niños llegaron a $AUC_{24}/CIM >400$ ($CIM=1\frac{1}{4}$ g/ml) en el primer día de tratamiento. Se ha planteado el uso de vancomicina en infusión continua con el objetivo de optimizar la terapéutica, pero esta estrategia no ha demostrado beneficio sobre la evolución de las infecciones estafilococcicas.

Como mencionamos anteriormente, valores de AUC₂₄/CIM >400 en las etapas iniciales de tratamiento se asocia con mejores resultados clínicos. Este dato proviene de estudios retrospectivos observacionales y no han sido corroborados en ensayos clínicos controlados y probablemente no lo serán. Sin embargo en función de la información disponible en la actualidad, es recomendable utilizar dosis más elevadas de vancomicina en niños críticamente enfermos con el objetivo de obtener valores de AUC₂₄/CIM > 400.

Se destaca además que los hallazgos del presente estudio reflejan una realidad de los niños críticamente enfermos, que es la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos. Esto se objetiva principalmente en el valor de la t_{1/2}, que fue menor a la informada en los textos clásicos. Esto refleja una alteración características de los pacientes críticos, que son capaces de excretar en forma más rápida ciertos fármacos, mientras que no exista compromiso de la función renal. Es necesario considerar que los regímenes posológicos no suelen ser determinados en pacientes críticamente enfermos y la variabilidad de los principales determinantes de la farmacocinética (metabolismo hepático, excreción renal, volumen) influye sobre los niveles plasmáticos alcanzados. Además se observó un aumento en los tres parámetros farmacocinéticos calculados entre el día 1 y el día 3. Esto también evidencia otra de las características de los niños críticamente enfermos, la variabilidad de los procesos farmacocinéticos en el curso de la misma enfermedad.

Bibliografía:

1. Giachetto G, Telechea H, Speranza N, Oyarzum M, Nanni L, Menchaca A. Vancomycin pharmacokinetic–pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 ;12(6):250-4.
2. Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1–12
3. Rybak M: The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 1):35–39

4.
Frymoyer A, Hersh A, Benet L, et al: current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:398–402

5.
Moise-Border PA, Forrest A, Birmingham MC, et al: Pharmacodynamics of vancomycin and others antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:925–942