

Año 2015

Número 5

Agosto



Cuadernillo de Uso Racional de Antimicrobianos y Otros Recursos (URAR)

Comisión de USO ADECUADO DE RECURSOS
Sociedad Argentina de Infectología

Integrantes

Coordinador: SCAPELLATO Pablo

Miembros: BASOMBRÍO A (T del Fuego), BATTISTINI A (Mza), BERNACHEA P (Bs As), BERNARDI G, CLARA L (CABA), CONTRERAS R (S Juan), CÓRDOBA A, DE VEDIA L (CABA), DESSE J (Bs As), DILIBERO M (Bs As), GAÑETE M (Bs As), JORGE M (CABA), LOPARDO G (CABA), LOPEZ FURST M (CABA), MIRANDA M (Jujuy), MYKIETIUK A (Bs As), NEMIROVSKY C (CABA), OSUNA C (Bs As), PENSOTTI C (CABA), PUSCAMA A (Mza), RAIMONDO E (R Negro), RALLI H (R Negro), RICCI B, RODRIGUEZ V (CABA), ROJAS H (E Ríos), SANCHEZ A (CABA), VERA BLANCH M (Sta Fe)



El propósito de estos cuadernillos es el de otorgar una base racional para la utilización de los nuevos antimicrobianos, así como para la consideración de las nuevas indicaciones de las viejas drogas y para el uso de los métodos de diagnóstico.

Se hará énfasis en las indicaciones, la dosificación -y las necesarias adecuaciones a peso y otras variables fisiológicas-, así como en aspectos de la reconstitución y conservación.

No se pretende hacer una revisión bibliográfica exhaustiva de los temas, sino mostrar los resultados de esa tarea efectuada por miembros de la CUAR, pasada por el tamiz de la consideración de la evidencia disponible, con el objetivo de mejorar los resultados de nuestros pacientes y combatir la resistencia devenida del uso inadecuado de los antimicrobianos.

Marzo 2015.

VANCOMICINA

Autores / Revisores: Ana Victoria Sánchez, Carolina Osuna, Eugenia di Libero, Esteban Nannini

A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

- 1) **Grupo terapéutico:** Glucopéptido

- 2) **Mecanismo de acción:** Inhibición de la última etapa de la síntesis de pared bacteriana uniéndose a terminaciones peptídicas del peptidoglicano cuando emergen del citoplasma bacteriano, formando complejo con residuos D-alanina impidiendo el proceso de polimerización final del peptidoglicano (transglicosilación).

- 3) **Espectro:** Posee un amplio espectro contra bacterias Gram positivas, con actividad bactericida, excepto contra *Enterococcus* spp.. La concentración inhibitoria mínima (CIM) habitualmente contra estafilococo es $\leq 2 \mu\text{g/mL}$; la mayoría de los *Enterococcus faecalis* son sensibles y una porción variable de *Enterococcus faecium*; la combinación con aminoglicósidos lleva a sinergismo con actividad bactericida ¹. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, estreptococos del grupo C y G, y *Granulicatella* spp. y *Abiotrophia defectiva* son inhibidos por vancomicina. Buena actividad in vitro ha sido demostrada para *Listeria monocytogenes*, *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Rhodococcus equi*, y anaerobios Gram positivos como *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp., *Fingoldia magna*, y *Clostridium* spp., incluido *Clostridium difficile* ¹.

- 4) **Uso clínico:**
 - i. **Administración endovenosa** (e.v.):
 - a. Sospecha o confirmación de infecciones por *S. aureus* meticilino-resistente (SAMR) y por *Staphylococcus* coagulasa-negativa (SCN) meticilino-resistente como ser infecciones severas de piel y partes blandas, endocarditis y bacteriemias, neumonías, osteomielitis incluyendo infecciones protésicas, infecciones de dispositivos de derivación ventricular y meningitis post-quirúrgicas. Debe evitarse en infecciones por *S. aureus* meticilino-sensibles (SAMS) (está demostrada una peor evolución que con β -lactámicos).

- b. **Meningitis por *S. pneumoniae*** con sensibilidad disminuida a cefalosporinas de 3ra generación (poco frecuente en Argentina).
 - c. **Infecciones severas por enterococo**, si la cepa es resistente a ampicilina o el paciente es alérgico a β -lactámicos (aplica también para estreptococos del grupo viridans).
 - ii. **Administración vía oral**: colitis por *C. difficile* moderada a severa.
 - iii. **Administración intravítrea**: endoftalmitis.
 - iv. **Administración intratecal**: Alternativa terapéutica en infecciones del sistema nervioso central por cocos Gram positivos con sensibilidad acorde.
 - v. **Administración rectal**: colitis grave con íleo por *C. difficile*.
 - vi. **Administración intraperitoneal**: peritonitis primaria en pacientes que reciben diálisis peritoneal.
 - vii. **Terapia de bloqueo** (“lock therapy”) para bacteriemias no complicadas asociadas a catéteres o dispositivos permanentes: instilación en el mismo de una solución con concentración final de 5 mg/mL más 50-100 U de heparina cada 24/48 hs.
- 5) **Presentación**: frasco ampolla de 500 mg y 1000 mg; cápsulas de 250 mg.
- 6) **Farmacodinámica / farmacocinética**: su actividad bactericida es tiempo dependiente con un corto a moderado efecto post-antibiótico. El mejor parámetro predictor de eficacia es la concentración del área bajo la curva sobre la CIM del microorganismo (ABC/CIM). Para una dosificación adecuada tener en cuenta: a) los métodos de determinación de CIM pueden dar pequeñas variaciones de la misma representando cambios en el ABC/CIM, b) la vancocinemia valle es un marcador del ABC, c) en infecciones no serias puede dosificarse solo de por peso y función renal, d) niveles bajos (<10 μ g/mL) pueden seleccionar cepas heteroresistentes (hVISA), e) los niveles valle deben obtenerse en estado de meseta, dentro de la hora previa a la 4^{ta} dosis, y f) cepas *S. aureus* con CIM de vancomicina $\geq 1,5$ μ g/mL se han asociado a peor evolución clínica (incluyendo SAMS). Para infecciones serias por SAMR se recomienda niveles valles entre 15 y 20 μ g/mL pues se correlacionan con ABC > 400² y relación ABC/CIM > 400 si la cepa tiene una CIM ≤ 1 μ g/mL³. La dosis para lograr estos niveles suele ser de 15 a 20 mg/kg cada 8-12 hs. Para aquellos que reciben infusión continua de vancomicina se recomienda una concentración “plateau” de 20-25 μ g/mL. También se aconseja medir vancocinemia cuando se usen altas dosis (ej: obesos), en presencia de insuficiencia o función renal cambiante, y con el uso de otros nefrotóxicos. Si bien estudios iniciales en animales mostraron mejor efectividad de vancomicina original que distintas formulaciones genéricas⁴, estudios recientes no han podido corroborar dichos hallazgos^{5 6}. De todas maneras, en la actualidad, solo se comercializan formulaciones genéricas.
- 7) **Distribución**: después de su administración EV, vancomicina se distribuye bajo un modelo tricompartmental, con 3 fases: una rápida inicial de 4 a 7 minutos, seguida de una fase intermedia de 30 a 60 minutos, y una de eliminación, de duración variable (entre 6 y 12 hs) dependiente de la función renal. La concentración es aparentemente adecuada en tejido renal, hepático y cardíaco; en cambio, la difusión es heterogénea en

vegetaciones y muy escasa en el humor acuoso ocular. Se ha documentado pasaje a leche materna y transplacentario (en 2do trimestre).

- 8) **Excreción:** Primariamente por filtración glomerular. Existe un clearance no renal de un 5% aproximadamente. No requiere ajuste de dosis en disfunción hepática.
- 9) **Administración:**
- a. E.V.: se diluye en 100-250 mL de dextrosa al 5% o solución salina a una concentración ≤ 5 mg/mL que debe infundirse a una velocidad < 15 mg/min (típicamente 1 g en 60 mins). La dosis habitual en adultos con función renal normal es de 30 mg/kg/día dividida en 2-4 dosis. En infecciones severas por SAMR se recomienda 15-20 mg/kg (peso real) cada 8-12 hs. En infusión continua la dosis es de 30 mg/kg/día luego de una dosis de carga de 15 mg/kg; este modo de administración ha producido menor nefrotoxicidad sin demostrar mayor eficacia clínica⁷; esta modalidad de infusión no está rutinariamente recomendada⁸. En infecciones graves por SAMR se propone la administración de dosis de carga de 25-30 mg/kg para alcanzar niveles adecuados antes⁹. La dosis habitual en niños es de 10 mg/kg cada 6 hs y para infecciones del SNC o más serias de 15 mg/kg cada 6 hs. En neonatos de < 1 semana es de 15 mg/kg cada 12 hs y para aquellos entre 1 y 4 semanas, 15 mg/kg cada 8 hs¹.
 - b. Ajuste de acuerdo a niveles (objetivo: 15-20 μ g/mL): en general y con función renal estable, duplicar la dosis diaria lleva a duplicar el nivel valle. Como estimaciones de ajuste de dosis (controles subsiguientes necesarios):
 - i. < 5 μ g/mL: incrementar la dosis 100% o disminuir la frecuencia a cada 12 hs si se administraba cada 24 of 36 hs
 - ii. 5-10 μ g/mL: incrementar la dosis un 50% o disminuir la frecuencia a cada 8 hs si se administraba cada 12 hs
 - iii. > 20 μ g/mL: disminuir la dosis 50-100% o incrementar el intervalo de 8 a 12 hs.
 - c. **Pacientes obesos:** dosificar en base al peso actual (no al teórico) y ajustar según vancocinemia valle.
 - d. **Intratecal/intraventricular:** < 1 año: 5-10 mg/día, niños y adultos: 10-20 mg/día (diluida en 2 mL de solución salina). Concentración deseable en LCR: 5 - 20 μ g/mL¹⁰.
 - e. **Inyección intravítrea:** 1 mg permite concentraciones terapéuticas por 3 días; se prepara en un volumen de 0,1 mL.
 - f. **Oral:** 125 a 500 mg cada 6 hs; en niños es de 40 mg/kg/día (no más de 2 g/día) dividido en 3 o 4 tomas.
 - g. **Intracolónica:** 500 mg en 1-2 L de solución salina normal como enema de retención 2-6 veces al día.
- 10) **Preparación / estabilidad:** Para reconstituir la formulación EV, agregar 20 mL de agua al vial que contiene 1 g de vancomicina; así se obtendrá una concentración de 50 mg/mL. La reconstitución se puede conservar por 14 días a 2 - 8°C.

11) **Dosis en insuficiencia renal:** Según la función renal, la administración de vancomicina debe calcularse por peso real:

CICr (ml/min)	Dosis sugerida	Comentarios
≥ 80	15mg/kg cada 12 hs (o 30mg/kg/día).	Pueden requerir 15 mg/kg pero cada 8 hs: quemados, usuarios de drogas e.v., jóvenes y/o en fases hiperdinámicas de sepsis.
50-79	15mg/kg cada 24 hs	Es recomendable seguimiento con vancocinemia
30-49	15mg/kg cada 36 hs	
≤ 29	15mg/kg cada 48-72 hs	

a. **Pacientes en hemodiálisis:** individualizar la dosis de vancomicina de acuerdo al cuadro clínico (con o sin objetivo de vancocinemia: 15-20 µg/mL), peso actual, función renal residual, tipo de filtro utilizado, y momento de administración de la vancomicina; debería ajustarse la dosis a niveles séricos ¹¹.

- **Membranas dialíticas de bajo flujo:** dosis de carga (15-20 mg/kg) y de mantenimiento: para membranas de acetato de celulosa: 15 mg/kg cada 3-5 días; para aquellas de polisulfona: 7 mg/kg en la última hora de diálisis ¹².
- **Membranas dialíticas de alto flujo:** dosis de carga según el peso y mantenimiento en los últimos 30, 60, o 90 minutos (según dosis) de cada hemodiálisis ¹³

Peso del paciente	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
< 70 Kg	1000 mg	500 mg
70 - 100 kg	1250 mg	750 mg
> 100 kg	1500 mg	1000 mg

Se sugiere medir niveles séricos pre-diálisis (no es necesario esperar a la 4^{ta} dosis) y en función del resultado ajustar de la siguiente manera:

- Dentro del rango esperado (15-20 µg/mL): mantener igual dosis.
- Debajo del rango deseado (<15 µg/mL): incrementar dosis en 250-500 mg.
- Mayor al rango deseado (>20 µg/mL): disminuir dosis en 250-500 mg

Quando se producen intervalos entre diálisis > a 48 hs (x ej. fines de semana), se puede suplementar con **250 mg más en la última diálisis**. Durante terapia de reemplazo renal continua la dosificación es poco predecible: en hemodiálisis veno-venosa, 15 mg/kg cada 24 hs, y en hemofiltración veno-venosa, 500-750 mg cada 12 hs ^{14,15}.

B. SEGURIDAD

1. Efectos adversos relacionados a la infusión: son los más comunes. El síndrome de cuello u hombre rojo ocurre con una frecuencia de 3 a 14%; puede evitarse disminuyendo la velocidad de infusión y/o administrando anti-histamínicos ¹. También se ha descrito hipotensión severa y aún paro cardíaco.
2. Efectos adversos relacionados con la dosis:
 - a. Ototoxicidad: si bien es poco frecuente, hasta un 12% de los pacientes pueden empeorar su audiometría en el contexto de dosis altas¹⁶.
 - b. Nefrotoxicidad: es secundaria a efectos oxidativos a nivel del túbulo contorneado proximal que lleva a isquemia tubular ¹⁷. Si bien la incidencia es baja, con dosificaciones más agresivas, se ha reportado daño renal en casi un 30% de los pacientes¹⁸ (especialmente con coadministración de otro nefrotóxico, obesidad, pacientes críticos, niveles valle mayores a 15 µg/mL y tratamientos prolongados). El riesgo de nefrotoxicidad es menor en niños. La infusión continua podría disminuir el riesgo².
 - c. Neutropenia: es reversible y puede verse en un 12% de pacientes que reciben tratamiento prolongado.
 - d. Trombocitopenia: es rara.
 - e. Erupción eritematosa o maculopapular y fiebre se ha descrito en 3% y 2% de los pacientes, respectivamente. Se han descrito también eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, y síndrome Stevens-Johnson o DRESS.
3. Uso en embarazo: es considerada clase C y solo debe ser usada sin el beneficio materno supera posible daño fetal.

C. CONCLUSIONES

Si bien hace más de 55 años que la vancomicina es ampliamente utilizada, su uso como droga de primera línea para microorganismos meticilino resistentes se encuentra cuestionada, debido a la emergencia de cepas con menor sensibilidad y a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas la definen como una droga con un perfil poco predecible. Su penetración tisular es baja, su actividad bactericida es pobre y los niveles terapéuticos adecuados suelen encontrarse cercanos a la toxicidad.

Existen sin embargo, estrategias para optimizar su utilización, como la dosis de carga, el monitoreo de sus niveles sanguíneos, la dosificación por peso real y, en algunos escenarios, la utilización de la infusión continua. Aun considerando las limitaciones descritas, sigue siendo una droga útil y es aquella contra la que se continúan comparando las nuevas drogas con actividad contra SAMR.

D. BIBLIOGRAFÍA

1. Murray BE, Arias CA, Nannini EC. Glycopeptides (Vancomycin and Teicoplanin), Streptogramins (Quinupristin-Dalfopristin), Lipopeptides (Daptomycin), and Lipoglycopeptides (Telavancin). In: Bennet JE, Dolin R, Blaser J, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed: Churchill Livingstone; 2015:377-99.
2. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet 2004;43:925-42.
3. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, 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 Health Syst Pharm 2009;66:82-98.
4. Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga AF. Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3271-9.
5. Nambiar S, Madurawe RD, Zuk SM, et al. Product quality of parenteral vancomycin products in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:2819-23.
6. Tattevin P, Saleh-Mghir A, Davido B, et al. Comparison of six generic vancomycin products for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis in rabbits. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:1157-62.
7. 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;67:17-24.
8. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, 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: executive summary. Clin Infect Dis 2011;52:285-92.
9. Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA. Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. Internal medicine journal 2012;42:23-9.

10. Luer MS, Hatton J. Vancomycin administration into the cerebrospinal fluid: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:912-21.
11. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis. *Seminars in dialysis* 2011;24:50-5.
12. Stamatakis MK, Schreiber JM, Slain D, Gunel E. Vancomycin administration during dialysis with low-flux polysulfone membranes: traditional versus a supplemental dosage regimen. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1564-8.
13. Zelenitsky SA, Ariano RE, McCrae ML, Vercaigne LM. Initial vancomycin dosing protocol to achieve therapeutic serum concentrations in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2012;55:527-33.
14. van de Vijssel LM, Walker SA, Walker SE, Yamashita S, Simor A, Hladunewich M. Initial vancomycin dosing recommendations for critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis. *The Canadian journal of hospital pharmacy* 2010;63:196-206.
15. Chaijamorn W, Jitsurong A, Wiwattanawongsa K, Wanakamane U, Dandecha P. Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:152-6.
16. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:483-6.
17. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1243-55.
18. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5475-9.