



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá –Colombia.

Jefferson Alejandro Pérez Mesa

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2016

Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá –Colombia.

Jefferson Alejandro Pérez Mesa

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Medicina Interna

Directora:

Doctora, MSc Sonia Isabel Cuervo Maldonado

Codirectores:

Doctor, Jorge Alberto Cortés Luna

Doctor, MSc Ricardo Sánchez Pedraza

Químico farmacéutico, MSc Edelberto Silva Gómez

Químico farmacéutico, MSc Jorge Augusto Díaz

Doctor, Julio César Gómez Rincón

Doctor, Leonardo Enciso

Bacterióloga, Elizabeth Rodríguez

Línea de Investigación:

Farmacocinética de antibióticos

Grupo de Investigación:

GREICAH Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2016

*Ciencia es aquello sobre lo cual cabe siempre
discusión.*

José Ortega y Gasset.

Agradecimientos

Agradezco a todo el equipo de investigación que con sus aportes y trabajo permitieron que una pequeña idea se pudiera convertir en un verdadero proyecto.

A la doctora, MSc Sonia Isabel Cuervo Maldonado por estar a la cabeza del proyecto desde su concepción como idea, en cada uno de los pasos de su elaboración y ejecución, dirigiendo y guiando, con su experiencia, para que las cosas fluyeran de la mejor manera.

A los químicos farmacéuticos Msc Jorge Augusto Díaz y Msc Edelberto Silva Gómez, que desde el laboratorio de microbiología colaboraron con el procesamiento de las muestras y el análisis de los datos obtenidos.

Al doctor MSc Ricardo Sánchez Pedraza por su aporte en el análisis estadístico y comprensión de los datos obtenidos.

Al doctor MSc Jorge Alberto Cortés Luna quien estuvo presente en la construcción del proyecto, seguimiento de la ejecución y análisis final de los resultados.

A los doctores Julio Cesar Gómez y Leonardo Enciso, como parte del grupo de investigación y con su trabajo asistencial en el Instituto Nacional de Cancerología permitieron la captación de pacientes y seguimiento para el estudio.

A Angélica María Arango, coordinadora operativa del proyecto por su trabajo durante las fases de ejecución y análisis.

A mi familia por el apoyo emocional y por ser la voz de aliento durante estos años lejos del hogar.

A la Universidad Nacional de Colombia, los profesores del departamento de medicina interna por permitirme y guiarme en esta fase de crecimiento intelectual.

Al Instituto Nacional de Cancerología por permitirme y brindarme las herramientas para la realización del proyecto con una calidad intachable como institución y porque financió la ejecución del mismo con recursos de la nación.

Resumen

Introducción: Las infecciones por cocos Gram positivos en pacientes con neoplasias hematológicas son frecuentes. El uso de vancomicina en esta subpoblación es común. La farmacocinética de los antibióticos cambia en las subpoblaciones y es poco el conocimiento de lo que pasa con la farmacocinética en este grupo de pacientes. El objetivo del estudio es evaluar la farmacocinética de vancomicina en esta población de pacientes con dos métodos de cuantificación y compararla con lo reportado en la literatura.

Métodos: Se determinaron las concentraciones de vancomicina en 8 pacientes con neutropenia febril postquimioterapia luego de la cuarta dosis. Se cuantificaron utilizando ensayo microbiológico e inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas. Los datos fueron analizados acorde al modelo monocompartimental.

Resultados: La mediana (\pm DE) para el VD fue de 0.52 L/kg (\pm 0.14), CI 5.15 L/h (\pm 1.72), $T_{1/2}$ 4.01 h (\pm 1.16), para una dosis de 15.25 mg/kg (\pm 2.23); con diferencias entre los dos métodos de 12.2% en la concentración pico y 7.23% en la concentración valle. Los niveles valle no superaron los 10.5 μ g/ml en ningún paciente. No se encontraron las diferencias en VD y CI reportados en pacientes con neoplasia en otras investigaciones.

Conclusión: La dosis recomendada de vancomicina de 1 gramo IV cada 12 horas no alcanza las concentraciones terapéuticas séricas en este grupo de pacientes. Hay una diferencia en los niveles encontrados dependiente de método de cuantificación, más notable en las concentraciones mayores. Es necesario monitorizar e individualizar la dosis de Vancomicina en esta población.

Palabras clave: Vancomicina, farmacocinética, neutropenia febril, malignidad hematológica.

Abstract

Background: Gram-positive cocci infections in patients with haematological malignancies are prevalent. The use of vancomycin in this sub population is common. The pharmacokinetics of antibiotics change in subpopulations and there is little knowledge of what happens with pharmacokinetics in this group of patients. The aim of the study was to evaluate the pharmacokinetics of vancomycin in this population of patients with two methods of quantification and to compare with that reported in the literature.

Methods: After the 4th dose vancomycin concentrations were determined in 8 patients with post-chemotherapy neutropenic fever. Using microbial assay and microparticulate chemiluminescent immunoassay to determine the concentration. The data were analyzed according to a one-compartment model.

Results: The median (\pm SD) for Vd was 0.52 L / kg (\pm 0.14), Cl 5.15 L / h (\pm 1.72) and T $\frac{1}{2}$ 4.01 h (\pm 1.16), for a dose of 15.25 mg / kg (\pm 2.23). With differences between the two methods of 12.2% in the peak concentration and Trough concentration of 7.23%. Trough levels did not exceed 10.5 μ g / ml in any patient. We did not find the differences in Vd and Cl reported in patients with neoplasia in other investigations.

Conclusion: The recommended dose of vancomycin of 1 gram IV every 12 hours does not reach serum therapeutic concentrations in this group of patients. There is a difference in levels found dependent on quantification method, most notable at higher concentrations. It is necessary to monitor and individualize the dose of Vancomycin in this population.

Keywords: Vancomycin, pharmacokinetic, neutropenic fever, hematologic malignancies.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras	XI
Lista de tablas	XII
Lista de Símbolos y abreviaturas	XIII
Introducción	1
1. Capítulo Marco teórico	5
1.1 Neutropenia febril postquimioterapia.....	5
1.2 Enfoque del paciente con neutropenia febril	6
1.3 Uso de Vancomicina en pacientes con neutropenia febril postquimioterapia. ..	7
1.4 Farmacocinética de Vancomicina	7
1.5 Farmacocinética de los antibióticos en pacientes con neutropenia febril.....	9
1.6 Cuantificación de Vancomicina.	10
2. Capítulo 2. Materiales y Métodos	11
2.1 Diseño del estudio	11
2.2 Definición de los sujetos del estudio	11
2.2.1 Criterios de Inclusión.....	11
2.2.2 Criterios de exclusión	12
2.2.3 Diagnostico	13
2.3 Tamaño de la muestra	13
2.4 Descripción de las intervenciones.....	14
2.4.1 Consentimiento informado	14
2.4.2 Administración del medicamento.....	14
2.4.3 Recolección de muestras	14
2.4.4 Recepción y almacenamiento de las muestras.....	15
2.4.5 Transporte de las muestras.....	15
2.4.6 Procesamiento de las muestras fase de calibración	16
2.4.7 Procesamiento de las muestras por inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas	16
2.4.8 Procesamiento de las muestras por ensayo microbiológico	16
2.5 Análisis estadístico y farmacocinético	18
2.6 Proceso de auditoría.....	18
3. Capítulo 3 Resultados	19

4. Capítulo Discusión	25
5. Conclusiones y recomendaciones	29
5.1 Conclusiones.....	29
5.2 Recomendaciones.....	30
A. Anexo A: Fórmulas	31
B. Anexo B: Consentimiento informado	34
C. Anexo C: Formulario de recolección de datos	39
D. Anexo D: Formulario recolección de muestras	45
Bibliografía	49

Lista de figuras

	Pág.
Figura 3-1. Curva de calibración de vancomicina USP en el inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas.....	21
Figura 3-2. Curva concentración vs tiempo pacientes individuales inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas.....	22
Figura 3-3. Curva concentración Vs tiempo paciente individuales ensayo microbiológico,	23
Figura 3-4 Curva concentración Vs tiempo. Comparación datos consolidados con dos métodos de cuantificación.....	24

Lista de tablas

	Pág.
.	
Tabla 3-1. Características demográficas por paciente.....	20
Tabla 3-2. Calibración método inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas con muestras diluidas en agua y suero.....	20
Tabla 3-3: Resumen de los parámetros farmacocinéticos calculados por inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas.....	22
Tabla 3-4: Resumen de los parámetros farmacocinéticos calculados por ensayo microbiológico.....	23
Tabla 3-5. Parámetros farmacocinéticos de vancomicina en diferentes poblaciones.....	24

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
<i>AUC</i>	Área bajo la curva	Mg/h/L	Área total bajo la curva de tiempo por concentración plasmática del medicamento
<i>C_{max}</i>	Concentración máxima	mg/ml	Concentración máxima alcanzada
<i>C_{min}</i>	Concentración mínima	mg/ml	Concentración mínima alcanzada
<i>K_e</i>	Constante de eliminación	h ⁻¹	Constante a la que se elimina un medicamento
<i>C_{ss}</i>	Concentración estado estable	mg/ml	Concentración de un medicamento después de cuatro vidas medias
<i>V_d</i>	Volumen de distribución	L/kg	Volumen aparente en el que se distribuye un medicamento en el cuerpo
<i>Cl</i>	Clearance o depuración	L/h	Depuración total de un medicamento en un sistema
<i>T_{max}</i>	Tiempo de concentración máxima	Horas	Tiempo donde se alcanza una concentración máxima
<i>PK/PD</i>	Relación farmacocinética/farmacodinámica		Relación entre los índices farmacocinéticos y farmacodinámicos
<i>T 1/2</i>	Vida media	Horas	

Abreviaturas

Abreviatura	Término
INC	Instituto Nacional de Cancerología
PK	Farmacocinética
PD	Farmacodinamia
LCR	Líquido cefalorraquídeo
ATCC	American type culture collection
USP	United States Pharmacopeia

Introducción

La neutropenia febril post quimioterapia es una complicación frecuente y con alta mortalidad(1). El uso de vancomicina en esta población no se recomienda ampliamente en diferentes guías, sin embargo, hace parte del tratamiento empírico de los pacientes neutropénicos febriles con sospecha clínica o con diagnóstico de infección por cocos Gram positivos, como *Staphylococcus aureus* metilino resistente o por *Enterococcus* sensibles a vancomicina. Los microorganismos Gram positivos son una causa común de bacteriemia en pacientes con malignidad hematológica y dentro de los más frecuentes se encuentran los *Staphylococcus* coagulasa negativos, seguidos por los *Streptococci* y *S. aureus*, con un porcentaje alto de dichos microorganismos que expresan resistencia a la metilina(2).

El estudio de la farmacocinética de los antibióticos ha tenido una importancia mayor en las últimas décadas. Las repercusiones en la fisiología normal que tienen estados críticos como la sepsis, las quemaduras, los procedimientos quirúrgicos entre otros, modifican la forma en que los antibióticos se absorben, distribuyen y eliminan(3), lo cual obliga a estudiar cada subpoblación y así conocer sus particularidades para optimizar la forma en que se utilizan los antibióticos en esta clase de pacientes, pues la farmacocinética dista de lo que clásicamente se describe en la población sana, siendo en algunos casos tan dramática la diferencia que los pacientes se exponen a extremos como dosis tóxicas del medicamento o concentraciones subterapéuticas, que exponen al paciente a mayor riesgo de efectos secundarios y eventos adversos, teniendo como consecuencias fallas terapéuticas y aumento en la mortalidad (4, 5).

Los pacientes con neoplasias son una población especial, puesto que en ellos confluyen muchas características, tales como el efecto directo de la neoplasia sobre el órgano comprometido, el uso de quimioterapia, la hipoalbuminemia, el estado hipercatabólico y la susceptibilidad para el desarrollo de infecciones que pueden rápidamente progresar y terminar con la vida, por lo que es claro que estas condiciones modifican directamente la farmacocinética de los medicamentos y en especial de los antibióticos. Se han estudiado

los cambios farmacocinéticos de múltiples antibióticos en pacientes con cáncer, en el caso de neutropenia febril post-quimioterapia es poco el conocimiento que se tiene hasta la fecha pues es una población en un estado especial de vulnerabilidad (6). En el caso de Vancomicina los datos obtenidos varían de una población a otra a pesar que la metodología con la que se hace la investigación sea similar, lo cual sugiere que existen otros factores autóctonos que influyen sobre los procesos farmacocinéticos.

También se ha demostrado que dependiente del método de cuantificación utilizado en los diferentes estudios, se encuentran diferencias al comparar con un estándar de referencia, siendo los métodos que utilizan ensayo de quimioluminiscencia lo más utilizados, con descripción de sobre estimación de las concentraciones medidas y con una variabilidad del método importante.

En 2011 se realizó la determinación de los parámetros farmacocinéticos de piperacilina/tazobactam en pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril postquimioterapia encontrando los cambios previamente expuestos, con aumento de la vida media y disminución de la tasa de eliminación(7).

Es necesario que cada población conozca en lo posible, con detalle su epidemiología, variaciones y particularidades que puedan hacerla diferente a los demás y así con base en ese conocimiento plantear posibles estudios y estrategias de farmacovigilancia que permitan obtener información, en este caso particular de los pacientes con cáncer en Colombia desconocemos muchos de los aspectos de sus particularidades, entre las que se cuentan las posibles variaciones farmacocinéticas de los antibióticos.

El objetivo general del estudio es determinar los parámetros farmacocinéticos de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril asociada postquimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología – Empresa Social del Estado-Bogotá.

Como objetivos secundarios comparar el comportamiento de los parámetros utilizando dos métodos de cuantificación diferentes y su concordancia. Se compararon además los valores obtenidos con los reportados en la literatura de pacientes con y sin cáncer.

La hipótesis alternativa del estudio es: Los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril postquimioterapia presentan variaciones en el volumen de distribución y la tasa de depuración, con impacto sobre los niveles estado estable y el AUC afectando el efecto bactericida del antibiótico. Y la hipótesis nula: Los pacientes con neoplasias

hematológicas y neutropenia febril postquimioterapia presentan variaciones en el volumen de distribución y la tasa de eliminación que no afectan significativamente las concentraciones estado estable y el efecto bactericida del antibiótico.

Metodológicamente es un estudio abierto, prospectivo, descriptivo, no aleatorizado, secuencial, de conformidad con las normas de buenas prácticas y aceptado por los comités de ética del Instituto Nacional de Cancerología y de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y con la aprobación para su ejecución por parte del comité asesor del departamento de medicina interna.

El alcance del estudio es de carácter local, por las características de la población estudiada, se espera que se pueda generar información y conocimiento de pacientes con características epidemiológicas propias del uso de productos locales, frecuentes en la práctica clínica en los hospitales locales. Además de utilizar dicha información para optimizar el uso de antibióticos en una población susceptible donde se debe ser muy acertado en los tratamientos anti infecciosos.

1. Capítulo Marco teórico

1.1 Neutropenia febril postquimioterapia

La presencia de fiebre, definida como una temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ en una toma única oral o una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sostenida por una hora, en el contexto de neutropenia inducida por quimioterapia es frecuente, se conoce que entre el 10-50% de los pacientes con neoplasias de órgano sólido y aproximadamente el 80% de los pacientes con neoplasia hematológica presentan neutropenia febril en más de un ciclo de quimioterapia(8), de estos la mitad tienen una infección establecida u oculta (6, 9), de las que solo se logra determinar clínicamente el foco infeccioso en el 20-30%(1). Los sitios más frecuentemente comprometidos son el tracto gastrointestinal, tracto respiratorio y piel, existe también una relación directa entre la profundidad de la neutropenia y el desarrollo de bacteriemia, siendo más frecuente en pacientes con conteos de neutrófilos $<100 \text{ mm}^3$.

La etiología de las infecciones en el paciente neutropénico ha variado considerablemente con el paso de los años, influenciado principalmente por el uso de antibióticos, el uso de dispositivos médicos, la implementación de protocolos de cuidado y manejo en este tipo de pacientes, la estancia hospitalaria y la intensidad de la terapia antimicrobiana(10). En la década del 1950 el principal agente etiológico en las infecciones del paciente neutropénico era *Staphylococcus aureus*, pero en las siguientes décadas tomaron mayor importancia los bacilos Gram negativos entéricos y *Pseudomonas aeruginosa*, representando gran impacto en la mortalidad de los pacientes neutropénicos(11, 12). Cercano a la década de 1980 los cocos Gram positivos retoman el primer renglón en cuanto a la frecuencia de las infecciones, teniendo como consideración que microorganismos como los del grupo *viridans* y los coagulasa negativos frecuentemente se asociaron a infecciones graves. Siendo más frecuentemente encontrados en hemocultivos los cocos Gram positivos(2), no se puede desconocer que los bacilos Gram negativos seguían siendo más frecuentes en las infecciones de otros órganos, encontrando infecciones mixtas en el 20-30% de los pacientes(13). En el año de 2011,

Garzon J.R et al, en una revisión de la epidemiología latinoamericana de las infecciones en pacientes neutropénicos que incluyó estudios epidemiológicos de Colombia y del Instituto Nacional de Cancerología, describe a los bacilos Gram negativos como la causa más importante con una frecuencia del 48-59% seguidos por los cocos Gram positivos en 32-52%, pero teniendo en cuenta que los estudios epidemiológicos previos en el Instituto Nacional de Cancerología se reportó en el 52% de los pacientes infección por cocos Gram positivos como la etiología más frecuente(14).

1.2 Enfoque del paciente con neutropenia febril

En la mayoría de los pacientes que desarrollan fiebre durante el episodio de neutropenia, no se logra identificación del sitio de infección y no se aísla un microorganismo, sin embargo, se propone iniciar tratamiento de forma empírica de forma urgente, debido al alto riesgo de progresión de la infección que tienen estos pacientes inmunosuprimidos(15), con una mortalidad descrita del 60%(9).

Es importante objetivar el riesgo de cada paciente, pues es una población heterogénea a la que no se puede abordar de igual forma en todos los casos, se propone la utilización del índice de riesgo MASCC (*the multinational association for supportive care in cancer*), que clasifica los pacientes en dos grupos: alto y bajo, haciendo referencia al riesgo de complicaciones y muerte, planteada también como aproximación a cuales pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria con medicamentos vía oral o IV en dosis única y cuales requieren de atención hospitalaria prolongada(16-18).

Una vez se clasifica el paciente en el grupo de riesgo, se debe orientar el esfuerzo terapéutico para identificar la etiología de la infección. Se propone la realización de paraclínicos como el hemograma, pruebas de función renal y hepáticas en todos los pacientes que servirán como seguimiento para tratamiento de soporte y vigilancia de toxicidad medicamentosa. La realización de hemocultivos debe ser una práctica rutinaria(1, 19) y estudios microbiológicos adicionales en materia fecal, líquido cefalorraquídeo, orina, tejidos blandos y tracto respiratorio deberán ser orientados según los hallazgos de la anamnesis y el examen físico(1).

El inicio de la terapia empírica en el grupo de alto riesgo debe considerar el uso de monoterapia con B-lactámicos o carbapenémico con efecto contra *Pseudomonas aeruginosa*, esto con el fin de disminuir la mortalidad asociada a este microorganismo y

teniendo el espectro antibiótico necesario con el fin de incluir los microorganismos más frecuentemente aislados(20, 21). Las modificaciones al tratamiento planteado con el fin de incluir microorganismos como MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), VRE (*enterococcus* resistente a Vancomicina), ESBL (betalactamasas de espectro extendido), y KPC (carbapenemasas), deberán realizarse en pacientes con historia previa de colonización o en instituciones con altas tasas de endemicidad(1)

1.3 Uso de Vancomicina en pacientes con neutropenia febril postquimioterapia.

En el tratamiento del paciente con neutropenia febril postquimioterapia no está contemplado el uso empírico de Vancomicina de forma rutinaria, las recomendaciones para su uso son claras y guardan estrecha relación con las características individuales e historia exposicional del paciente(1), a pesar de que las infecciones por cocos Gram positivos ocupan un renglón importante en la epidemiología de las infecciones en este grupo poblacional(14, 22-24), no existe evidencia contundente que esta política de tratamiento tenga algún impacto sobre la mortalidad (25-27), por el contrario un uso indiscriminado del antibiótico si está asociado a la selección de resistencia(28). Existen escenarios específicos para el inicio o adición de Vancomicina al esquema de tratamiento empírico de neutropenia febril y son: Inestabilidad hemodinámica o presencia de sepsis severa(22), presencia radiológica de neumonía, aislamiento de bacterias Gram positivas en hemocultivos previo a conocer su susceptibilidad, sospecha de infección asociada a catéter, infección de piel o tejidos blandos, mucositis severa en quienes han recibido profilaxis con Ceftazidime o Fluoroquinolonas y en colonización o historia previa con MRSA (*Staphylococcus aureus* metilino resistente), VRE (*enterococcus* resistente a vancomicina) o PRSP(*Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina)(29, 30)

1.4 Farmacocinética y farmacodinamia de Vancomicina

Vancomicina es quizás el antibiótico más estudiado, del que se conoce perfectamente sus propiedades farmacocinéticas, derivado de *Amycolatopsis orientalis* descrita desde 1950 y posteriormente se introdujo a la práctica clínica como tratamiento para infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina, desde entonces el uso de vancomicina se popularizó y en la actualidad conserva su importancia en el tratamiento de las infecciones

por Gram positivos a pesar de las múltiples discusiones acerca de su efectividad y su perfil de seguridad(31).

Es una molécula de alto peso molecular de aproximadamente 1485 Da(32), tiene una muy baja absorción cuando se administra por vía oral y con un mecanismo de excreción principalmente renal(33). El perfil farmacocinético se caracteriza por tener 2 o 3 compartimientos(32-36). Luego de la administración del antibiótico se describe una fase de distribución y eliminación rápida conocida como fase α que ocupa aproximadamente 30 min a 1 hora, luego de lo cual predomina el fenómeno de eliminación describiendo la fase β con una vida media de 4 a 12 horas. Los parámetros descritos para este medicamento incluyen volumen de distribución (Vd) 0.4-1 L/Kg (32, 34, 36, 37), vida media (T1/2) variable entre 6-12 horas, concentración máxima (Cmax) de 30-40 $\mu\text{g/ml}$ luego de la administración de 1gr de medicamento, alcanzada al paso de una hora de la infusión.

La penetración a los tejidos es variable dependiendo del estado inflamatorio, en general la penetración a la barrera hemato-encefálica es muy baja en meninges sanas, alcanzando concentraciones de 0 a 3.45 mg/L, con una relación LCR:suero de 0-0.18, pero cuando existe un proceso inflamatorio el paso del medicamento aumenta considerablemente, con una relación LCR:suero 0.36-0.48 y alcanzando concentraciones de 6.4-11.1 mg/L(38), diferente a la observado en el pulmón donde difunde fácilmente, encontrando tasas de penetración del 52% en el paciente sano y concentrándose 6:1 en pacientes críticamente enfermos(39).

En modelos *in vitro* con *S.aureus* se ha evidenciado que el efecto bactericida no aumenta con dosis crecientes entre 2 – 64 veces la MIC a pesar de tener descrito efecto post-antibiótico importante, adicionalmente en los modelos animales tampoco se ha encontrado correlación con el tiempo sobre la MIC y el efecto bactericida, encontrando posteriormente relación entre el AUC/MIC, siendo >400 para lograr efecto bacteriostático y >850 para efecto bactericida. Se ha propuesto entonces concentraciones valle de 15-20 mg/L como objetivo terapéutico. Se ha encontrado además que en aislamientos microbiológicos con MIC >1 mg/L disminuye la probabilidad de alcanzar AUC/MIC > 400 . Debido a que no hay una correlación entre el T $>$ MIC tampoco hay un claro beneficio en administrar el antibiótico en infusión continua con respecto a las dosis intermitentes(33).

1.5 Farmacocinética de los antibióticos en pacientes con neutropenia febril.

Es bien conocido que la farmacocinética de los antibióticos cambia con diferentes estados de enfermedad, en los cuales la fisiología normal cambia, teniendo impacto sobre todo en antibióticos hidrofílicos en los que su volumen de distribución es circunscrito, y existe una alta concentración en el espacio extracelular. Estados como la sepsis, trauma, insuficiencia cardíaca, hipoalbuminemia entre otros, comparten una característica y es la formación de un tercer espacio, ocurren además variaciones en la depuración del medicamento, debido al estado hiperdinámico hay un estado de hiperfiltración disminuyendo la vida media del medicamento o en el otro escenario, debido a la afección renal secundario a la enfermedad de base, hay una disminución en la tasa de depuración del medicamento, teniendo como repercusión la prolongación de la vida media del medicamento(4).

Los pacientes con neutropenia febril postquimioterapia son un grupo heterogéneo, la neoplasia de base, la historia de comorbilidades y el tratamiento recibido le confieren una serie de riesgos a cada paciente y por lo mismo, cada paciente se comporta de forma diferente al exponerse a los antibióticos. Se han encontrado variaciones importantes en los B-lactámicos, en el caso de ceftazidima comparativamente tenía un aumento del volumen de distribución, disminución en el área bajo la curva y acortamiento en la vida media(40), en imipenem por el contrario se encontró aumento de la vida media, con disminución de la tasa de depuración y aumento del volumen de distribución(41). En cuanto a la variación farmacocinética en los aminoglucósidos, se encontró que factores independientes como la leucemia mieloide aguda y la hipoalbuminemia tienen impacto importante sobre la farmacocinética de la amikacina(42), pero su depuración solo se relaciona directamente con la depuración de creatinina y con las variables que la determinan.

En cuanto a la farmacocinética de vancomicina, se ha encontrado consistentemente aumento del volumen de distribución en los pacientes con cualquier tipo de neoplasia(43-45), con excepción de paciente con leucemia mieloide aguda en donde no se encontró variación importante en el volumen de distribución(46). Los datos encontrados hasta el momento en cuanto a la depuración no son consistentes, pues en poblaciones similares se ha encontrado resultados contradictorios(43, 44, 46, 47).

1.6 Cuantificación de Vancomicina.

Existen múltiples métodos analíticos que permiten determinar la concentración del compuesto activo de los antibióticos, estos métodos se utilizan en investigación en farmacología en el desarrollo de medicamentos tanto innovadores como genéricos puesto necesarios para la determinación de los parámetros farmacocinéticos del primero y de la equivalencia farmacéutica del otro(48).

Los métodos de cuantificación que son se pueden dividir en ensayos microbiológicos(49-51), métodos físico-químicos automatizados y métodos inmunológicos. En el grupo de los métodos automatizados se encuentra la cromatografía líquida(52), y los inmunológicos se trata básicamente de los ensayos de polarización y fluorescencia(53-55).

Cada vez se acepta más el uso de los métodos automatizados en la cuantificación de antibióticos en muestras de fluidos en la monitorización clínica, puesto que son métodos rápidos y precisos al comparar con los clásicos bioensayos(49, 52, 56), sin tener en cuenta que en la manufactura de los antibióticos, en especial de los genéricos, se incluyen diferentes excipientes, impurezas y vehículos que van a afectar la estabilidad de principio activo y su metabolismo, generando metabolitos que pueden ser medidos por los métodos automatizados, sin tener ningún efecto biológico y sobrevalorar las concentraciones del medicamento(57, 58).

El uso de ensayo microbiológico permite determinar las concentraciones de principio activo, que en teoría es microbiológicamente activo, a partir de extrapolación de datos y valores obtenidos en las mismas condiciones para concentraciones conocidas a partir de una regresión lineal. Este método ha sido validado previamente para el estudio de medicamentos genéricos en modelos animales, diferente a los demás métodos que no tienen este tipo de estudios(51).

2. Capítulo 2. Materiales y Métodos

2.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio abierto, prospectivo, observacional, descriptivo, no aleatorizado, secuencial, de conformidad con las normas de buenas prácticas. El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética Institucionales (Facultad de Medicina e INC) acorde a las normas de buena práctica clínica según la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de Protección Social y para la realización del estudio se contó con financiación del INC (presupuesto de inversión de la nación, código INC- C19010300-111), con el fin de determinar los parámetros farmacocinéticos de un producto de Vancomicina utilizado en el Instituto Nacional de Cancerología como tratamiento en pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril postquimioterapia.

2.2 Definición de los sujetos del estudio

Se incluyeron pacientes hospitalizados, mayores de 18 años, con neoplasia hematológica conocida, en quimioterapia de (inducción, mantenimiento o rescate), que presenten neutropenia febril postquimioterapia y que reciban tratamiento con Vancomicina para el evento de Neutropenia febril.

2.2.1 Criterios de Inclusión

Serán seleccionados los pacientes que cumplan los siguientes criterios:

1. Diagnóstico de neoplasia hematológica confirmada de novo o conocida previamente.
2. En tratamiento con quimioterapia de inducción, mantenimiento o en recaída que presenten neutropenia febril postquimioterapia.
3. Inicio de tratamiento con Vancomicina de forma empírica o dirigido basado en un aislamiento microbiológico.

4. Sujetos mayores de 18 años.
5. Los sujetos deben estar dispuestos a dar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio y ser capaces de hacerlo. Podrá otorgar el consentimiento informado por escrito en nombre del sujeto el representante legal de todo sujeto que no esté en capacidad de hacerlo por sí mismo.
6. Tratamiento para el evento de neutropenia febril posquimioterapia con un beta-lactámico antipseudomonas (cefepime, cefoperazona/sulbactam, piperacilina/tazobactam, meropenem, amikacina, gentamicina, colistina o polimixina) en combinación con vancomicina.
7. Temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ en una toma única oral o una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sostenida por una hora
8. Recuento absoluto de neutrófilos menor de 1.000 o que se prevea será menor de 1.000 en los próximos 3 a 5 días por efecto de la quimioterapia.

2.2.2 Criterios de exclusión

1. Insuficiencia renal aguda
 - Creatinina al ingreso, superior a 1,3 mg/dl.
 - Elevación de la creatinina igual o superior a 0,3 mg/dl con respecto a la basal.
 - Elevación de 1,5 veces la creatinina basal (incremento de 50 %).
 - Disminución del gasto urinario a menos de 0,5 mg/kg por hora por más de horas.
2. Enfermedad Renal crónica estadios III, IV y V es decir TFG menores a 60ml/min/1.73m² de superficie corporal, estimada según la formula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) simplificada de 4 variables(59).
3. Insuficiencia hepática aguda o crónica documentada definida como elevación de transaminasas 2 veces sobre el límite superior de la normalidad, elevación de bilirrubinas totales 2 veces por encima del valor normal, alteración en la morfología hepática documentado en imágenes diagnósticas, alteración de la arquitectura hepática, fibrosis o necroinflamación documentada por biopsia hepática.
4. Comorbilidades mayores además de su neoplasia de base.
5. Diabetes Mellitus descompensada(60).
6. Insuficiencia cardíaca congestiva estadios B, C y D.
7. Hipotiroidismo mal controlado y/o mixedema.
8. Mujeres embarazadas.

9. Infección por VIH/SIDA.

2.2.3 Diagnostico

- Neutropenia febril definida como el recuento absoluto de neutrófilos menor de 1.000 o que se prevea será menor de 1.000 en los próximos 3 a 5 días por efecto de la quimioterapia en quien se compruebe fiebre de 38°C por una hora o única toma de temperatura mayor de 38,3°C, secundaria a:
 - Quimioterapia antineoplásica intensiva o convencional de inducción, de mantenimiento o de rescate como tratamiento de neoplasia hematológica de diagnóstico confirmada.
 - Quimioterapia de reinducción, consolidación o rescate como tratamiento de neoplasia hematológica en recaída.

2.3 Tamaño de la muestra

La determinación del tamaño de la muestra se basó en los cálculos realizados para estudios como este y en la experiencia previa con Piperacilina/tazobactam. Los resultados de estudios ya finalizados con poblaciones similares demuestran que el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se pueden realizar con al menos 10 sujetos evaluables, con un porcentaje de perdida estimado del 30%, por esta razón se prevé incorporar un mínimo de 15 sujetos en la fase experimental(7, 61).

Para el control de la técnica se utilizaron los sueros de pacientes recolectados previamente para la realización de la fase 1 del estudio de farmacocinética de Meropenem, Cefoperazona/Sulbactam y Cefepime del proyecto identificado con el código INC 410-30610-709, almacenados en el *revco*®, en el Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia, con concentraciones conocidas de Vancomicina y cuantificados por dos métodos diferentes para obtener el factor de corrección de la prueba.

2.4 Descripción de las intervenciones

2.4.1 Consentimiento informado

De acuerdo con las normas de buenas prácticas clínicas, antes de dar inicio al estudio, el comité de ética e investigaciones INC, aprobó el consentimiento informado.

De acuerdo al artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud la investigación propuesta pertenece a la categoría de investigación con riesgo mínimo, y respeta los derechos del paciente participante en la misma. Un integrante del grupo Investigador informó al paciente de los objetivos del estudio, los riesgos y los beneficios de su participación en el mismo y solicitó su consentimiento para la inclusión. Si el paciente concedía su consentimiento se le solicitó firmar el formato (Anexo A).

2.4.2 Administración del medicamento

El producto de Vancomicina administrado fue preparado previamente en la central de mezclas según protocolo institucional, al momento del estudio se encontraba en circulación un producto fabricado por el laboratorio Vitalis. Al personal de enfermería encargado de la administración del medicamento solo llegaba la mezcla con su respectiva etiqueta con número de lote interno para la trazabilidad del producto del cual se llevaba registro de la fecha, lote externo, personal que manipuló y características de almacenamiento y distribución.

Los viales con polvo estéril se reconstituyeron con agua estéril 20 ml y posteriormente se diluyeron en una solución compatible cloruro de sodio al 0.9%.

La dosis utilizada fue de 15mg/K (1000 mg) en infusión de 2 horas.

2.4.3 Recolección de muestras

Se tomaron muestras de sangre para determinar la concentración plasmática de vancomicina, en las fases de absorción, distribución y eliminación. Las muestras (6 ml cada una) se tomaron cuando el medicamento se encontraba en estado estacionario esto es, a las 48 horas después de la primera dosis. En total se tomaron 7 muestras por paciente con el siguiente esquema:

- Muestra N° 1: A la primera hora (durante la infusión).
- Muestra N° 2: A las 2 horas.

- Muestra N° 3: A las 4 horas
- Muestra N° 4: A las 6h
- Muestra N° 5: A las 8h
- Muestra N° 6: A las 10h
- Muestra N° 7: 30 minutos antes de la siguiente dosis

Previo a la toma de la primera muestra se procedió a canalizar una vena en la mano contralateral de donde se administraba el medicamento con un catéter Jelco ® Plus, de uso exclusivo para la toma de muestras, el cual se heparinizó luego de cada procedimiento y se lavó con solución salina previo a cada toma de muestra. Una vez se termina la recolección de la muestra se retiró el catéter.

Las muestras se tomaron en tubos para química sanguínea Becton Dickinson Vacutainer Ref 367986, los cuales se marcaron con el número del paciente (1, 2, 3,..), seguido de un guion “-“y el número correspondiente a cada muestra según el tiempo en que se tomó (ej. 1-1, 1-2, 1-3,...).

2.4.4 Recepción y almacenamiento de las muestras

Una vez las muestras se tomaban se llevaban al laboratorio del Instituto Nacional de Cancerología donde se diligenció el formato de recepción de la muestra, se procedió a centrifugar cada tubo a 35000 rpm por 10 minutos.

Posteriormente se tomaba el suero sobrenadante y se disponía en viales marcados con la misma etiqueta del tubo, los cuales eran almacenados en el ultracongelador Thermo Scientific Revco® hasta el momento de procesarlas.

2.4.5 Transporte de las muestras

Los viales con los sueros se transportaron desde el laboratorio del INC hasta el laboratorio de microbiología del departamento de farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, siempre conservado la cadena de frío y con depósito nuevamente en el ultracongelador dispuesto para tal fin, en el cual reposan como parte de una seroteca que se encuentra a disposición para ser utilizada en futuros proyectos de investigación.

2.4.6 Procesamiento de las muestras fase de calibración

Se utilizó vancomicina USP para la realización de los controles de ambos métodos de cuantificación. Se utilizaron los sueros almacenados en el ultracongelador del departamento de farmacia de la Universidad Nacional de Colombia recolectados previamente para el estudio de farmacocinética de Meropenem, Cefoperazona/Sulbactam y Cefepime del proyecto con el código INC 410-30610-079, de pacientes con neoplasias hematológicas sin neutropenia febril y que no se encontraban recibiendo tratamiento antibiótico.

Se realizaron diluciones con agua y suero a concentraciones conocidas del medicamento, en total 5 concentraciones para cada diluyente, las cuales se procesaron por quintuplicado en el equipo ARCHITECT i1000R utilizando el kit iVancomycin. La concentración de las muestras se mantuvo oculta al personal encargado del procesamiento de las muestras y no se reveló hasta el momento del análisis de los datos al grupo de investigación completo. Se utilizaron las diluciones de vancomicina USP en suero para la creación de la curva control en el ensayo microbiológico y para las concentraciones control conocidas en cada uno de los platos utilizados.

2.4.7 Procesamiento de las muestras por inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas

Se utilizó el equipo ARCHITECT i1000R utilizando el kit iVancomycin (Abbott diagnostics), técnica basada en inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas. Previo al procesamiento de un grupo de muestras se realizó la calibración recomendada por el fabricante con los reactivos que provee el equipo.

Se realizó la disposición de cada muestra en el equipo y se procesó por quintuplicado, se informaron los resultados utilizando la misma nomenclatura de identificación y se entregaron a la monitora del proyecto para ser almacenados en la carpeta del estudio.

2.4.8 Procesamiento de las muestras por ensayo microbiológico

- **Preparación del inóculo**

A partir de una suspensión de esporas de *Bacillus subtilis* ATCC 6633 almacenado en el ultracongelador, se realizan la siembra en agar antibiótico N° 1, incubando por 24 horas a 37°C. A partir del cultivo obtenido se toma una colonia y se realiza nueva siembra por

agotamiento en condiciones idénticas y con adición al agar de sulfato de magnesio 0.003% para favorecer su esporulación. A partir de las colonias obtenidas se realiza una suspensión de microorganismos en buffer fosfato PH 7.0 0,1M, la cual se incuba hasta obtener una transmitancia del 25% a longitud de onda de 600 nm para garantizar una concentración de 10^7 a 10^8 UFC/ml.

- **Preparación del agar inoculado**

Se preparó agar antibiótico N°1 mezclando el polvo deshidratado con agua en relación 30.5 gr por litro de agua, homogenizando la muestra con agitación magnética en el punto de ebullición, posteriormente se esteriliza el medio en la autoclave a 121°C y 15 psi por 15 minutos. Se mantiene el medio en termostato a temperatura 50 -55°C hasta conseguir el equilibrio térmico. Se inocula una parte del medio preparado, guardando la proporción 1 ml de suspensión por 100 ml de medio para lograr una concentración de microorganismos de 10^5 a 10^6 UFC/ml

Se disponen alícuotas de 5 ml de agar no inoculado en las cajas de Petri de 90mm x 25 mm y se dejan a temperatura ambiente hasta lograr la solidificación, se dispone de una segunda placa de 5ml con agar inoculado. Una vez se solidifica el agar se adhiere una plantilla de pozuelos para la disposición de las muestras

- **Preparación del stock de antibiótico y curva estándar**

A partir de una solución de vancomicina USP de 9930 µg/ml en agua estéril se realizan diluciones seriadas en buffer fosfatos 0.1 M pH 4.5 para obtener concentraciones de 100, 50, 25, 12.5 y 6.25 µg/ml.

Se crea la curva de calibración utilizando 100 µl de cada muestra en los pozos del agar, se espera un tiempo de difusión de 30 minutos y posteriormente se incuba a 37°C por 12 horas para posteriormente cuantificar el halo de inhibición a partir del cual se genera la relación del logaritmo de la concentración vs el diámetro de inhibición. Este proceso se realizó por triplicado.

- **Cuantificación de las muestras**

Se utiliza una sola caja de Petri por paciente y se realiza el procedimiento por quintuplicado por cada paciente.

Previo a la cuantificación de las muestras clínicas, se utilizó un sobrenadante de cultivo de *P.aeruginosa* o *K.pneumoniae* con el fin de degradar el antibiótico β lactámico que se utilizó concomitantemente en los pacientes. Estos sobrenadantes se probaron previamente y se determinó el efecto de las betalactamasas o carbapenemasas de cada bacteria.

Se distribuyen 100 µl de cada muestra en los pozos y se reserva uno de los pozos como control para una concentración conocida en cada una de las cajas (25 µg/ml).

Se incuban las muestras a 37°C por 12 horas y se procede a la lectura de los halos de inhibición y se determina la concentración a partir de la ecuación lineal obtenida con la curva estándar.

2.5 Análisis estadístico y farmacocinético

El análisis farmacocinético fue llevado a cabo utilizando un modelo no lineal utilizando una matriz de datos en Microsoft Excel® 2013 y el programa STATA® versión 13.

Para identificar el modelo básico compartimental más apropiado, se ajustaron los datos a un modelo de uno y dos compartimientos.

Una vez se determinó cual era el modelo que mejor definía el comportamiento de vancomicina en esta población, se calcularon los parámetros farmacocinéticos individuales, volumen de distribución, depuración, vida media, constante de eliminación de forma independiente con los datos obtenidos por cada método.

Las gráficas de concentración Vs tiempo se realizaron utilizando el programa GraphPad Prism 7®

2.6 Proceso de auditoría

El presente estudio fue auditado y monitorizado en cada una de sus fases desde el momento de aprobación por un monitor del grupo de investigación del INC para garantizar el cumplimiento de buenas prácticas de investigación y la verificación del cumplimiento del protocolo.

3. Capítulo 3 Resultados

A la fecha del análisis se incluyeron ocho pacientes de los 15 propuestos, siendo cinco hombres y tres mujeres, con edades entre los 20 y 79 años, con una mediana de 46.5 años, ninguno de los pacientes presentó IMC por debajo de lo normal y todos presentaron una tasa de filtración glomerular calculada por encima de 90 ml/min. En tres de los pacientes se identificó bacteriemia como la fuente de la infección, seguido por tres pacientes infección intra abdominal y uno con infección del lecho ungueal como único foco infeccioso identificado.

En todos los pacientes se identificó el uso de antibioticoterapia combinada, asociación con meropenem en cinco y los restantes tres con cefepime, dos de los pacientes tenían asociado además trimetoprim/sulfametoxazol.

Los esquemas utilizados fueron GRAALL2003 en tres pacientes, se utilizó en un paciente CALBG, HIDAC, R-CHOP, 7+3 y un paciente se encontraba recibiendo azacitidina al momento de la neutropenia. Los niveles de albúmina sérica fueron de 3.03 g/dL (\pm 0.439), En tres de los pacientes se identificó neoplasia de la línea mieloide y en los restantes cinco neoplasias linfoides, de los cuales solo 1 fue linfoma. La tabla 3-1 resume las características demográficas de los pacientes incluidos. La media del conteo de leucocitos y neutrófilos fue de 1080.22 (\pm 2014.95) y 247.94 (\pm 137.52).

Los lotes utilizados del medicamento fueron el M160020 para 5 pacientes, M16007 para 2 pacientes y M160057 para 1 paciente.

Los aislamientos obtenidos fueron *S. agalactiae* para el paciente 5-01, *S. capitis* para el paciente 5-02, *Bacillus cereus* para el paciente 5-03 y *E.coli* para el 5-04 y 5-05, de los demás no se obtuvo aislamiento microbiológico.

En la evaluación de los modelos farmacocinéticos de uno y dos compartimentos, se encontró que el modelo que mejor se ajusta al comportamiento farmacocinético para esta población fue el de un solo compartimento.

Tabla 3-1. Características demográficas por paciente.

Paciente	Edad (a)	Género	Peso (kg)	Talla (m)	Filtración glomerular (mg/ml)	Tipo de infección	Otros antibióticos	Neoplasia
5 - 01	79	M	57	1.55	97.5	Intra abdominal	MER	Leucemia mieloide aguda
5 - 02	43	M	82	1.75	125.1	Bacteriemia	MER - TMP	Leucemia mieloide aguda
5 - 03	50	F	60	1.52	184.9	Bacteriemia asociada a catéter	CEF - TMP	Leucemia linfoide aguda
5 - 04	33	M	62	1.64	134.3	Intra abdominal	MER	Leucemia linfoide aguda
5 - 05	53	F	67	1.62	100.7	Bacteriemia asociada a catéter	CEF	Leucemia mieloide aguda
5 - 06	66	M	61	1.65	140.2	Intra abdominal	CEF	Linfoma células del manto
5 - 07	24	F	57	1.57	185.4	Sinusitis	MER	Leucemia linfoide aguda
5 - 08	20	M	84	1.81	198.2	Onicriptosis	MER	Leucemia linfoide aguda

M: masculino, F: femenino, MER: meropenem, CEF: cefepime, TMP: trimetoprim/sulfametoxazol

En la fase de calibración, cuando se procesaron las muestras con concentraciones conocidas de vancomicina USP en el inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas se encontró que tanto en las diluciones realizadas en agua como en suero, la técnica sobreestimó las concentraciones en 14.1% en agua y 16.1% en suero de forma consistente tanto para las concentraciones bajas como altas (tabla 2).

Tabla 3-2. Calibración método inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas con muestras diluidas en agua y suero.

Concentración (mg/l)	Agua (mg/l)	% error	Suero (mg/l)	% error
0	0.2	---		---
20	23.0	15.050	23.0	14.88
40	43.6	9.025	48.9	22.30
60	69.0	14.993	68.2	13.68
80	94.0	17.525	90.7	13.38
100	100.0	---	100.0	---

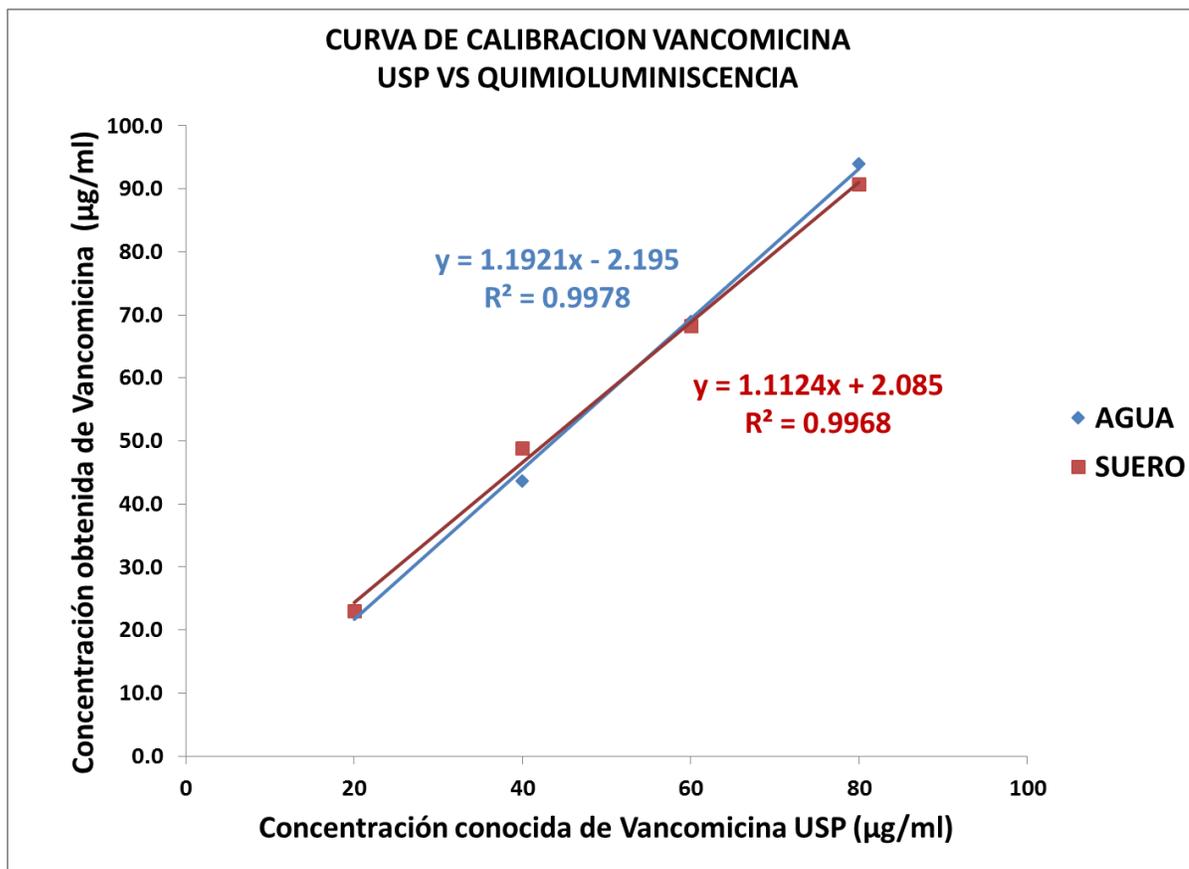


Figura 3-1. Curva de calibración de vancomicina USP en el inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas

Se graficaron de forma individual la curva de concentración ($\mu\text{g/ml}$) contra el tiempo de los datos obtenidos por los dos métodos de cuantificación (figura 3-2, 3-3) a partir de los cuales se calcularon los parámetros farmacocinéticos individuales.

Al observar la curva del paciente 5-07, se observa que la concentración máxima no se alcanzó a la hora 2, justo cuando debió terminarse la infusión, encontrando concentraciones mayores a la hora 4. Este hallazgo se correlacionó con el reporte de una infusión más prolongada de lo recomendado para este paciente. No se presentaron otras variaciones en el tiempo de infusión en los demás paciente.

Los valores obtenidos para los métodos fueron C_{max} : $33.8 \mu\text{g/ml}$ (± 10.33) vs $29.65 \mu\text{g/ml}$ (± 3.18), C_{min} : $6.46 \mu\text{g/ml}$ (± 3.21) vs 6.93 (± 4.03), las cuales al comparar fueron inferiores en la cuantificación por ensayo microbiológico como era de esperarse luego de observar la diferencia en la estandarización de los métodos, en este caso obteniendo diferencias de 12.27% para la concentración máxima y de 7.23% para las concentraciones mínimas. El

volumen de distribución obtenido por ambos métodos fue muy similar 0.52 L/kg (± 0.14) vs 0.6 L/kg (± 0.10), al igual que la vida media 4.01 h (± 1.16) vs 4.03 h (± 1.26) y la constante de eliminación 0.15 h⁻¹ para ambos modelos.

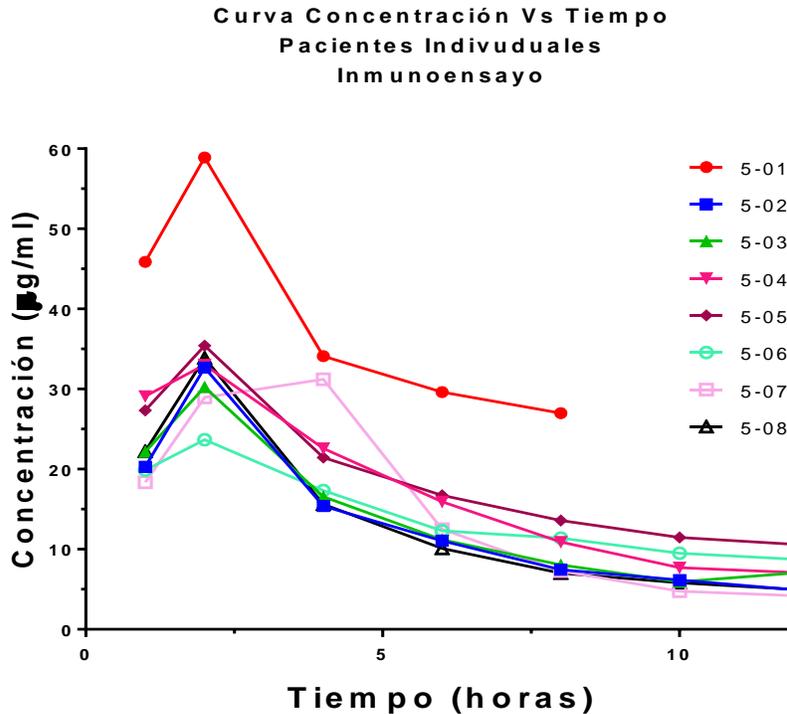


Figura 3-2. Curva concentración vs tiempo pacientes individuales inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas

Tabla 3-3: Resumen de los parámetros farmacocinéticos calculados por inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas

<i>Paciente</i>	<i>C_{máx}(µg/ml)</i>	<i>C_{min}(µg/ml)</i>	<i>V_d(L/kg)</i>	<i>K_e(h⁻¹)</i>	<i>Cl(L/h)</i>	<i>T_{1/2} (h)</i>	<i>Dosis (mg/kg)</i>
5 - 01	58.90	...	0.34	0.12	2.40	4.86	17.50
5 - 02	32.68	4.91	0.48	0.18	7.05	3.34	12.19
5 - 03	30.25	7.06	0.70	0.15	6.40	3.95	16.60
5 - 04	33.01	7.08	0.52	0.16	5.20	3.73	16.12
5 - 05	35.42	10.59	0.50	0.12	3.91	5.20	14.92
5 - 06	23.67	8.72	0.77	0.10	4.63	6.14	16.39
5 - 07	31.21	4.18	0.52	0.23	6.73	2.66	17.54
5 - 08	33.87	4.97	0.47	0.18	7.24	3.26	11.90
Mediana	33.80	6.46	0.52	0.15	5.15	4.01	15.24
DE	10.33	3.21	0.14	0.04	1.72	1.16	2.23

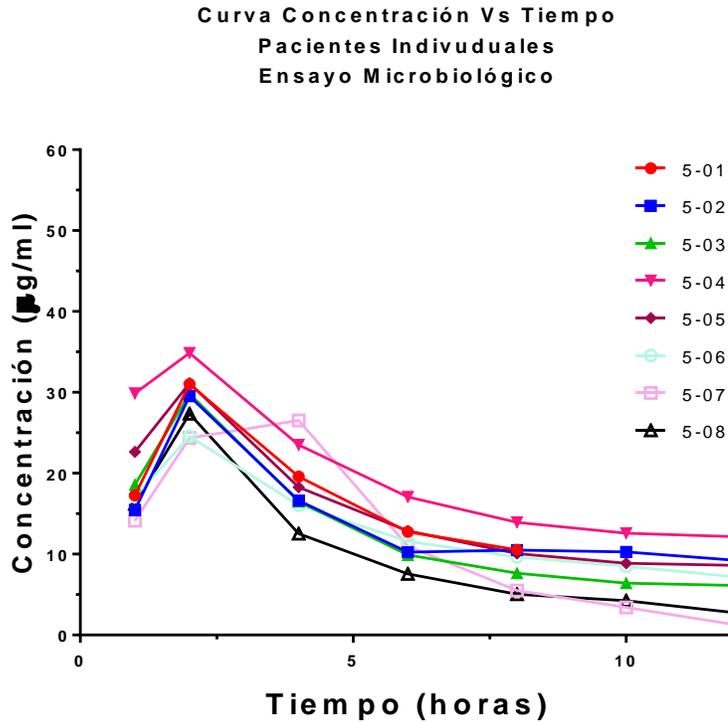


Figura 3-3. Curva concentración Vs tiempo paciente individuales ensayo microbiológico

Tabla 3-4: Resumen de los parámetros farmacocinéticos calculados por ensayo microbiológico

Paciente	C_{máx}(µg/ml)	C_{min}(µg/ml)	V_d(L/kg)	K_e(h⁻¹)	Cl(L/h)	T_{1/2} (h)
5 - 01	30.87	...	0.60	0.18	6.29	3.29
5 - 02	29.50	6.93	0.53	0.14	6.09	4.30
5 - 03	29.81	5.87	0.71	0.16	6.83	3.76
5 - 04	34.84	12.12	0.54	0.11	3.53	5.74
5 - 05	31.08	8.60	0.60	0.13	5.04	4.78
5 - 06	24.55	7.18	0.70	0.12	5.55	5.12
5 - 07	26.52	1.28	0.43	0.31	8.86	1.96
5 - 08	27.36	2.77	0.69	0.22	10.03	2.79
Mediana	29.65	6.93	0.60	0.15	6.19	4.03
DE	3.18	4.03	0.10	0.07	2.08	1.26

La figura 3-4 muestra como hay mayor variabilidad a concentraciones mayores y valores más homogéneos al final de la curva. Se observa que en ninguno de los pacientes incluidos del estudio se logró concentraciones valle que superaran los 10 µg/ml.

Al realizar la comparación con los datos obtenidos de la literatura de pacientes con cáncer y pacientes sanos, se encontró que los valores de los parámetros obtenidos en el presente estudio son muy similares a lo reportado en la población sana, con diferencias importantes en el volumen de distribución y la vida media a lo reportado en población con cáncer y en el grupo de neoplasias hematológicas (tabla 3-5).

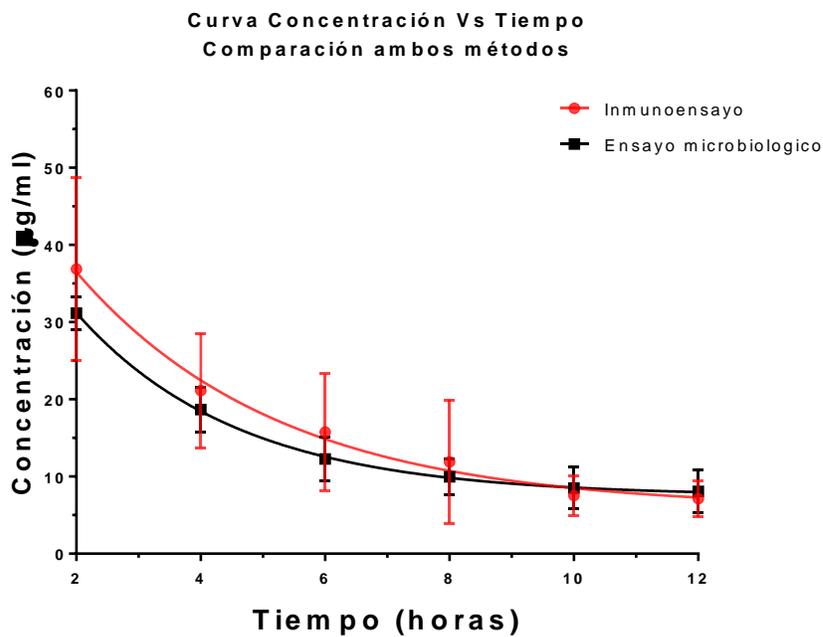


Figura 3-4 Curva concentración Vs tiempo. Comparación datos consolidados con dos métodos de cuantificación

Tabla 3-5. Parámetros farmacocinéticos de vancomicina en diferentes poblaciones

Parámetro	Inmunoensayo	Ensayo microbiológico	Cáncer(43)	Neoplasia hematológica(47)
K eliminación (h^{-1})	0.15 ± 0.04	0.15 ± 0.07	0.14 ± 0.1	0.16 ± 0.03
Vida media (h)	4.01 ± 1.16	4.03 ± 1.26	8.6 ± 7.1	4.9 ± 1.1
Volumen de distribución (L)	34.26 ± 8.57	39.01 ± 6.63	70 ± 45	42 ± 11.2
Clearance (L/h)	5.15 ± 1.72	6.19 ± 2.08	6.06 ± 2.52	6.3 ± 0.56

4. Capítulo Discusión

El presente estudio se diseñó con el fin de conocer los cambios en los parámetros farmacocinéticos en pacientes con neutropenia febril postquimioterapia con neoplasias hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología y determinar si los cambios descritos por otros grupos de investigación en otros países, también aplicaban para nuestra población, encontrando una diferencia importante a lo previamente descrito, pues en dichos estudios (43, 46, 47) consistentemente se evidenció que en los pacientes con neoplasias hematológicas había un aumento significativo del volumen de distribución y el clearance con una consiguiente disminución en el tiempo de la vida media. Los resultados obtenidos se asemejan más a lo observado en el paciente sano y en el paciente sin neoplasia. Buscando posibles explicaciones al hallazgo mencionado, las características de los pacientes incluidos reflejan que eran paciente con un estado nutricional sin tanto deterioro como lo esperado, con peso e índice de masa corporal en el rango de la normalidad, incluso con uno de los pacientes en sobrepeso, con niveles de albumina y proteínas levemente por debajo de lo normal, pero muy similar a lo que se observa en pacientes con otras enfermedades no neoplásicas en la práctica clínica.

Los niveles de creatinina y la tasa de filtración glomerular calculada dieron cuenta de un estado relativo de hiperfiltración, aunque la estimación matemática a partir de la creatinina no es el mejor método para determinar el grado de compromiso renal por el estado de inestabilidad dado por la enfermedad aguda. Esta puede ser la hipótesis de por qué a pesar de utilizar una dosis de vancomicina adecuada de 15 mg/kg aproximado, no se alcanzó en ninguno de los pacientes concentraciones valle en estado estable en el rango terapéutico recomendado (15 – 20 µg/ml), puesto que la filtración glomerular es el principal mecanismo de eliminación y que también puede existir la secreción tubular y que se puede explicar el aumento en la clearance observado también en nuestros resultados. La presencia de otras vías de metabolismo como la conjugación hepática también puede estar inducido en los pacientes con cáncer principalmente por el uso de múltiples medicamentos. El uso de

líquidos endovenosos que favorece la diuresis e impide la reabsorción de la vancomicina filtrada en el glomérulo también tiene efecto final sobre los niveles séricos(62).

Aunque en las guías de tratamiento del paciente con neutropenia febril postquimioterapia, tanto en la publicada por la IDSA como en la del Instituto Nacional de Cancerología, no se encuentra consignada la recomendación de medir niveles de vancomicina, ni se define un nivel terapéutico a alcanzar, hay evidencia en múltiples modelos de infección como neumonía, bacteriemia y osteomielitis donde se ha demostrado que niveles séricos inferiores a 10 µg/dl pueden presionar la aparición de resistencia heterogénea en cepas de *S aureus*, lo cual es un factor de riesgo para falla terapéutica, en una población vulnerable puesto que el efecto inmunológico en el control del inóculo es deficiente.

Es llamativa la diferencia encontrada entre los dos métodos de cuantificación utilizados en nuestro estudio. Un método automatizado, de fácil utilización y más asequible para su uso en la práctica clínica, con una precisión aceptable, frente a un método de laboratorio que aunque bien estandarizado, con la limitante de ser dependiente del operador, con requerimientos técnicos mayores, a costo más elevado. El método automatizado mostró que sobreestimaba los niveles hasta en 15% en todos los rangos de la prueba, lo cual también se evidenció en las muestras clínicas, pero con la diferencia que en las concentraciones menores se disminuía el porcentaje de variación con respecto al comparador. En una evaluación previa de las técnicas automatizadas con inmunoensayo ya se había observado dicha variabilidad(58). En el caso de la prueba utilizada en nuestro estudio, el fabricante incluye en el manual una lista con las moléculas compuestas con los que se ha descrito reacción cruzada, de importancia para el análisis de la diferencia encontrada. Productos como el CDP-1, uno de los principales productos de degradación de la vancomicina, algunas quinolonas, cefalosporinas, trimetoprim y las sulfas se incluyen en el grupo de estos compuestos y que además se utilizaron concomitantemente en los pacientes del estudio, así como los corticoides y el paracetamol.

La magnitud de la sobreestimación de los niveles por debajo de 20 µg/ml era más baja, lo cual no limitaría el uso de la técnica de inmunoensayo para la práctica clínica en esta población, puesto que otros métodos más precisos tienen costos más elevados y su disponibilidad por fuera el campo de la investigación es bajo.

Nosotros consideramos entonces que dada la variabilidad farmacocinética de esta población, no se deben utilizar dosis fijas como la de 1000 mg cada 12 horas, y que la prescripción del medicamento debe estar en el rango de 15 a 20 mg/kg cada 8 a 12 horas,

con ajuste de la dosis basado en los niveles obtenidos una vez el fármaco se encuentre en estado estable.

El estudio tiene varias limitaciones a tener en consideración, el bajo volumen de pacientes que cumplen los criterios de inclusión hizo difícil completar el 100% del tamaño de la muestra, además de la poca prescripción de vancomicina en esta población para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. El factor humano en el momento de seguir el protocolo juega un papel importante en la variabilidad de los datos, como se pudo observar en uno de los pacientes, las diferencias en el tiempo de infusión hace que el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima va a ser diferente, lo cual es frecuente en la práctica clínica donde la administración de los medicamentos se sale de lo protocolizado por factores como la carga asistencial al personal de enfermería, la realización de otros procedimientos diagnósticos y terapéuticos que interrumpen el horario normal de la medicación.

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

A pesar de que en la literatura se describen cambios en la farmacocinética de los medicamentos en los diferentes grupos según la condición clínica del paciente y las diferentes enfermedades, los resultados obtenidos en una población en particular no se pueden tomar como base para la generación de políticas de uso de antibióticos en las instituciones que tengan una población a tratar con características idiosincráticas diferentes. En el presente estudio se determinaron los parámetros farmacocinéticos para la población con neutropenia febril postquimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas, encontrando que no hay correlación con lo reportado en otras poblaciones con las mismas características, y con mayor similitud a lo conocido en la población sana. Aunque en la literatura se describe la cinética de vancomicina en un modelo de dos o más comportamientos, los datos conocidos de los diferentes grupos poblacionales muestran que este comportamiento no es aplicable a todos los sujetos, un ejemplo es el presente estudio donde a partir de la fase de eliminación se determinó que el comportamiento fue de un modelo de un solo compartimiento.

A partir de la cuantificación de niveles valle en estado estable se puede concluir que, con la dosis de 1000 mg administrados como protocolo en la institución, no se logró obtener niveles séricos en el rango recomendado de 15 – 20 µg/ml.

El método automatizado utilizado en este estudio sobreestima de forma importante los niveles de vancomicina, siendo mucho más evidente en las concentraciones altas, pero en las concentraciones bajas que usualmente son las que se utilizan para la monitorización y el ajuste de la dosis, es muy similar lo que se obtuvo por ambos métodos, entonces no consideramos que exista una clara contraindicación para continuar utilizándolo en la práctica clínica, pero con la salvedad que se deben tener en cuenta los posibles factores de confusión al momento de interpretar los resultados que se obtengan con esta técnica.

Este es un avance en el conocimiento de la farmacocinética de la población del Instituto Nacional de Cancerología y un paso adicional para generar los respectivos cambios en la forma de utilización de los antibióticos al integrarse con el conocimiento de los aislamientos microbiológicos en la institución.

5.2 Recomendaciones

La recomendación principal es continuar con la realización de nuevos estudios de investigación que permitan conocer las particularidades de la farmacocinética de los demás antibióticos en la subpoblación estudiada, además de tomar estos trabajos como la base para generar un robusto programa de farmacovigilancia que aporte datos completos de la población de la institución, necesarios para darle solución a vacíos en el conocimiento y poder redefinir las políticas de uso de medicamentos en la institución.

Teniendo en cuenta la variabilidad de la población, se recomienda que en lo posible, se deben monitorizar los niveles de vancomicina en este grupo de pacientes y hacer ajustes individualizados de la dosis, para optimizar la forma de administración.

A. Anexo A: Fórmulas

Volumen de distribución y clearance

$$Vd : \text{dose} / C_p$$

$$Cl: Vd \times Ke$$

A partir del valor de dos concentraciones (inicial y final) en relación al tiempo se podrá obtener el valor de la Ke del modelo de un compartimiento a partir de la formula

$$C_t: C_0 \cdot e^{-Ke \cdot t}$$

y la vida media a partir de

$$T_{1/2}: \frac{\ln 2}{Ke}$$

El tiempo en el que se alcanzan las concentraciones máximas dependerá del tiempo de infusión.

Para obtener los parámetros del modelo bicompartimental y posteriormente ajustado al modelo bicompartimental donde la concentración máxima depende del volumen del compartimiento central

$$C_{max}: \frac{\text{dose}}{V_c}$$

Y la caída de la concentración plasmática dependerá de 2 procesos exponenciales de disposición α y β (constantes de distribución y eliminación) y sus curvas A y B (interceptos de las rectas extrapoladas de los dos procesos)

$$C_p: A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

Los interceptos A y B dependerán de otros dos procesos

$$A: \frac{Q_0(\alpha - K_{21})}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$B: \frac{Q_0(K_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$$

Y las constantes K_{10} , K_{12} y K_{21} definidas por las relaciones

$$\alpha + \beta : K_{12} + K_{21} + K_{10}$$

$$\alpha\beta : K_{21}K_{10}$$

Para el cálculo del área bajo la curva por la regla de los trapecoides

$$AUC_0^t = \frac{C_0}{K_{el}} (1 - e^{-k_{el}t})$$

$$AUC_0^\infty = \frac{C_0}{K_{el}}$$

**B. Anexo B: Consentimiento
informado**



Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá –Colombia.

Investigadora principal: **Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado**

Iniciales _____

Número Secuencial _____

Consentimiento informado

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Justificación: Mediante este formato se desea pedir su colaboración para participar en una investigación sobre el comportamiento de los antibióticos intravenosos en personas con fiebre y neutropenia post quimioterapia, con el propósito de mejorar el uso de los mismos para la erradicación de infecciones. **Objetivo:** Describir el comportamiento de los parámetros farmacocinéticos de la vancomicina en pacientes con neutropenia febril con neoplasias hematológicas post quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá.

Para la realización del presente estudio autorizo al personal médico y paramédico de la Universidad Nacional del Colombia y al Instituto Nacional de Cancerología para la toma de 7 muestras de sangre en el intervalo de dosificación del antibiótico que serán informados al momento de firmar el consentimiento informado. Las muestras de sangre (6 ml cada una) se tomarán, cuando la vancomicina se encuentre en estado estacionario esto es, a las 48 horas después de la primera dosis, de acuerdo a lo descrito en la siguiente tabla:

Tiempo de administración de antibiótico	Momento de la toma de la muestra
T ₀ : Momento en el que se inicia la infusión del antibiótico que es de 2 horas.	M ₀ : En este momento no se toma muestra.
T ₁ : Hora 1 a partir del T ₀ .	M ₁ : En este momento se toma la primera muestra.
T ₂ : Hora 2 a partir del T ₀ .	M ₂ : En este momento se toma la segunda muestra.
T ₃ : Hora 4 a partir del T ₀ .	M ₃ : Momento en el que se toma la tercera muestra.
T ₄ : Hora 6 a partir del T ₀ .	M ₄ : Momento en el que se toma la cuarta muestra.
T ₅ : Hora 8 a partir del T ₀ .	M ₅ : Momento en el que se toma la quinta muestra.
T ₆ : Hora 10 a partir del T ₀ .	M ₆ : Momento en el que se toma la sexta muestra.
T ₇ : Hora 11:30 a partir del T ₀ .	M ₇ : Momento en el que se toma la séptima muestra.

El volumen total de sangre que se extraerá no tendrá repercusión sobre el estado actual de salud.

Consentimiento informado
Versión 02 – 21 Jun 2016
Instituto Nacional de Cancerología
Página 1 de 4

Instituto Nacional de Cancerología ESE
 COMITE DE ETICA
APROBADO
 fecha: 13 Julio 2016
 Santafé de Bogotá, D. C.



Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá –Colombia.

Investigadora principal: **Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado**

Iniciales _____

Número Secuencial _____

Los resultados de este estudio nos ayudarán a conocer el comportamiento del antibiótico vancomicina en pacientes con fiebre y neutropenia post quimioterapia que permitirán mejorar su dosificación. Se garantiza la absoluta confidencialidad de los resultados los cuales no se incluirán en la historia clínica.

Su participación es absolutamente voluntaria y no afectará su atención médica.

Procedimientos del estudio: Entiendo que para este estudio se requieren las muestras de sangre adicionales a las solicitadas por mis médicos tratantes, la cantidad total de sangre necesaria es similar a la que se utiliza en las pruebas de laboratorio que se realizan en sangre y no representan molestias o riesgos importantes para la salud.

Beneficios

Si usted acepta participar no recibirá un beneficio directo de los resultados de este estudio. Los resultados de este estudio nos ayudarán a conocer el comportamiento del antibiótico vancomicina en pacientes con fiebre y neutropenia post quimioterapia que permitirán mejorar su dosificación. Se garantiza la absoluta confidencialidad de los resultados los cuales no se incluirán en la historia clínica. Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio.

Confidencialidad

Sólo el investigador principal y sus colaboradores sabrán que usted está participando en el estudio. Los registros que se hagan se harán identificándolo sólo con un código y no con el nombre. Si los resultados de este estudio son publicados, usted no será identificado por el nombre.

Personas a contactar: preguntas, aclaraciones e información

En caso de dudas, preguntas o requerir aclaraciones, podrá consultar al doctor Jefferson Alejandro Pérez Mesa teléfono 3014042201 que estará disponible las 24 horas del día durante el periodo del estudio o a los doctores Sonia Isabel Cuervo Maldonado y Julio César Gómez Rincón del Grupo de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología, al teléfono 4320160 ext. 5733-5735 quienes podrán proporcionarme información actualizada obtenida durante el estudio; y en caso de dudas relacionadas con los aspectos éticos del estudio puedo comunicarme con la presidente del comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología, Dra. Surella Acosta Preciado, al teléfono 4320160 ext. 4001-5906.

Autorizo informar los resultados clínicos de este estudio a las instituciones científicas designadas por los investigadores principales y a las entidades que participan en esta investigación, lo mismo que a los investigadores que participan en este estudio para que los resultados se publiquen en revistas de interés científico y se puedan presentar en congresos científicos siempre y cuando se conserve

Instituto Nal. de Cancerología-ESE
 COMITÉ DE ÉTICA
APROBADO
 Fecha: 13 Julio 2016
 Semestre de Bogotá, C.

Consentimiento informado
 Versión 02 – 21 Jun 2016
 Instituto Nacional de Cancerología
 Página 2 de 4



Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá –Colombia.

Investigadora principal: **Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado**

Iniciales _____

Número Secuencial _____

la confidencialidad relacionada con mi nombre.

Después de haber leído y explicado suficientemente lo anterior, acepto voluntariamente participar en este estudio firmando este formulario de consentimiento.

Iniciales del (a) paciente
(Impresión digital si no sabe escribir)

Firma del (a) paciente

Documento de identidad

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____ Hora _____

Nombre del (a) testigo 1

Firma y cédula del (a) testigo 1

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____

Hora _____

Dirección

Relación con paciente

Nombre del (a) testigo 2

Firma y cédula del (a) testigo 2

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____

Hora _____

Dirección

Relación con paciente

Consentimiento informado
Versión 02 – 21 Jun 2016
Instituto Nacional de Cancerología
Página 3 de 4

del Instituto Nacional de Cancerología-ESE
COMITÉ DE ÉTICA
APROBADO
Fecha: 13 Julio 2016
Santafé de Bogotá, D. C.



Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado, Bogotá –Colombia.

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

Iniciales _____

Número Secuencial _____

Iniciales de quien diligencia el
Consentimiento informado

Firma de quien diligencia el
Consentimiento informado

Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____

Hora _____

Instituto Nacional de Cancerología ESE
COMITE DE ETICA
APROBADO
Fecha: 13 Julio 2016
Santafé de Bogotá, D. C.

C. Anexo C: Formulario de recolección de datos



Protocolo: Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

FORMATO N° 4. RECOLECCIÓN DE DATOS

Record ID: _____

Módulo I – Información general

1. Formulario N° ___-___
2. Iniciales del participante: _____
3. RA _____
4. Cedula de ciudadanía: _____
5. Edad: _____ Años.
6. Sexo: ① Hombre. ② Mujer.
7. Fecha de nacimiento: ___/___/_____
8. Fecha de ingreso: ___/___/_____
9. Régimen de seguridad social:
 - ① Contributiva.
 - ② Subsidiada.
 - ③ Particular.
 - ④ Régimen especial.
 - ⑤ Vinculado.
 - ⑥ Sin información.

Módulo II - Datos de Administración del Medicamento

10. Fecha y hora de la primera dosis del medicamento:
___/___/_____. Hora militar (00:00-23:59) ___:___
11. Dosis administrada _____ mg/kg/día

Módulo III – Información Clínica General

12. Peso _____ Kg.
13. Talla _____ cm.
14. Creatinina sérica: _____ mg/dL.
15. Albumina sérica: _____g/dL.
16. Proteínas séricas totales: _____ g/dL.
17. Tasa de filtración glomerular: _____ ml/min
18. Día 0 - Fecha de inicio de la neutropenia: ___/___/_____
19. Fecha de aparición del episodio de fiebre: ___/___/_____
20. Número total de leucocitos en sangre: _____cl/ μ l.
21. Número total de neutrófilos (número absoluto): _____cl/ μ l.
22. Uso de antibiótico durante el mes previo al ingreso: ① SI. ② NO.
- 22.1 Si la respuesta anterior fue SI nombre de los antibióticos recibidos:

Protocolo: Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

- Cefazolina/Cefalexina
- Ampicilina/sulbactam
- Piperacilina/tazobactam
- Ceftriaxona
- Meropenem
- Imipenem
- Ertapenem
- Colistina
- Tigeciclina
- Amikacina/Gentamicina
- Polimixina
- Cefepime
- Aztreonam
- Oxacilina
- Vancomicina
- Linezolid
- Otro

22.1.1 Cual _____

22.2 Número de días de tratamiento recibido de cada antibiótico _____

22.3 Fecha de finalización de tratamiento antibiótico previo al inicio de la vancomicina _____

23. Uso de antibiótico combinado con vancomicina: ① Sí ___ ② No ___

23.1 En caso de responder si especificar cual

- Cefazolina/Cefalexina
- Ampicilina/sulbactam
- Piperacilina/tazobactam
- Ceftriaxona
- Meropenem
- Imipenem
- Ertapenem
- Colistina
- Tigeciclina
- Amikacina/Gentamicina
- Polimixina
- Cefepime
- Aztreonam
- Oxacilina
- Linezolid
- Otro

23.1.1 Cual _____

24. Diagnóstico clínico de infección ① Sí ___ ② No ___

24.1 Localización de la infección conocida ① Sí ___ ② No ___

24.1.1. Tipo de infección

- Bacteriemia
- Infecciones relacionadas con catéteres intravasculares
- Cavidad oral
- Faringe y esófago
- Infecciones intra abdominales
- Pleuropulmonar
- Piel (sitios de punción, vías, periungueal) y partes blandas SNC
- Urinario
- CV

Protocolo: Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

- Otra
- 24.1.2 Cual infección _____
- 24.2 Aislamiento microbiológico ① Sí___ ② No___
- 24.2.1 Cuál microorganismo:
- S. epidermidis
 - S. aureus
 - S. mitis
 - E. faecium
 - E. faecalis
 - Corynebacterium spp.
 - Bacillus spp.
 - Clostridium spp.
 - E. coli.
 - Enterobacter spp.
 - Klebsiella spp.
 - Pseudomonas aeruginosa
 - Bacteroides spp.
 - Otro
- 24.2.1.1 Cual _____

Módulo IV - Datos Clínicos Oncológicos

25. Diagnostico oncológico: _____
26. Tipo de neoplasia hematológica:
- ① Linfoma.
 - ② Leucemia linfoide.
 - ③ Leucemia mieloide.
 - ④ Mieloma múltiple.
27. Tratamiento con quimioterapia: ① SI. ② NO.
- 27.1. Fecha de la última quimioterapia: ___/___/___
- 27.2 Nombre del esquema de quimioterapia:
- HIPERCVAD
 - IDAFLAG
 - 7X3
 - R-ICE/ICE
 - CHOP
 - R-CHOP
 - IGEV
 - R-GEMOX
 - ESHAD
 - ASHAP
 - PRALLE 93
 - VIP
 - Trióxido de arsenico
 - AIDA-ATRA
 - R-DHAP
 - RFC
 - RFCM
 - RCVF
 - EPOCH
 - ABVD



Protocolo: Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

- Otro
27.2.1 Cual _____

27.3. Número del último ciclo recibido: _____

28. Tratamiento con radioterapia: ① SI. ② NO.

29. Trasplante de médula ósea: ① SI. ② NO.

29.1 Fecha del Trasplante de médula ósea: __/__/____/____

30. Observaciones:

31. Iniciales _____

32. Fecha de diligenciamiento: __/__/____/____ Hora militar (00:00-23:59): _

D. Anexo D: Formulario recolección de muestras



Protocolo: Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

FORMATO 3. RECOLECCIÓN DE MUESTRAS PARA LA CUANTIFICACIÓN SERICA DE VANCOMICINA

Record ID _____

Modulo I – Datos de la recolección de las muestras

Muestra 1.

1. Fecha y hora de la primera muestra.
 ___/___/_____. Hora militar (00:00-23:59) ___:___

Resultados microbiológicos

2. Resultado 1 (mg/L) _____
 3. Resultado 2 (mg/L) _____
 4. Resultado 3 (mg/L) _____
 5. Resultado 4 (mg/L) _____
 6. Resultado 5 (mg/L) _____

Resultados Inmunoensayo quimioluminiscente de microparticulas

7. Resultado 1 (mg/L) _____
 8. Resultado 2 (mg/L) _____
 9. Resultado 3 (mg/L) _____
 10. Resultado 4 (mg/L) _____
 11. Resultado 5 (mg/L) _____

Muestra 2.

12. Fecha y hora de la segunda muestra.
 ___/___/_____. Hora militar (00:00-23:59) ___:___

Resultados microbiológicos

13. Resultado 1 (mg/L) _____
 14. Resultado 2 (mg/L) _____
 15. Resultado 3 (mg/L) _____
 16. Resultado 4 (mg/L) _____
 17. Resultado 5 (mg/L) _____

Resultados Inmunoensayo quimioluminiscente de microparticulas

18. Resultado 1 (mg/L) _____
 19. Resultado 2 (mg/L) _____
 20. Resultado 3 (mg/L) _____
 21. Resultado 4 (mg/L) _____
 22. Resultado 5 (mg/L) _____

Muestra 3

23. Fecha y hora de la tercera muestra.
 ___/___/_____. Hora militar (00:00-23:59) ___:___

Resultados microbiológicos

24. Resultado 1 (mg/L) _____
 25. Resultado 2 (mg/L) _____



Protocolo: Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

26. Resultado 3 (mg/L) _____
 27. Resultado 4 (mg/L) _____
 28. Resultado 5 (mg/L) _____

Resultados Inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas
 29. Resultado 1 (mg/L) _____
 30. Resultado 2 (mg/L) _____
 31. Resultado 3 (mg/L) _____
 32. Resultado 4 (mg/L) _____
 33. Resultado 5 (mg/L) _____

Muestra 4.

34. Fecha y hora de la cuarta muestra.
 ____/____/____. Hora militar (00:00-23:59) ____:____

Resultados microbiológicos
 35. Resultado 1 (mg/L) _____
 36. Resultado 2 (mg/L) _____
 37. Resultado 3 (mg/L) _____
 38. Resultado 4 (mg/L) _____
 39. Resultado 5 (mg/L) _____

Resultados Inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas
 40. Resultado 1 (mg/L) _____
 41. Resultado 2 (mg/L) _____
 42. Resultado 3 (mg/L) _____
 43. Resultado 4 (mg/L) _____
 44. Resultado 5 (mg/L) _____

Muestra 5.

45. Fecha y hora de la quinta muestra.
 ____/____/____. Hora militar (00:00-23:59) ____:____

Resultados microbiológicos
 46. Resultado 1 (mg/L) _____
 47. Resultado 2 (mg/L) _____
 48. Resultado 3 (mg/L) _____
 49. Resultado 4 (mg/L) _____
 50. Resultado 5 (mg/L) _____

Resultados Inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas
 51. Resultado 1 (mg/L) _____
 52. Resultado 2 (mg/L) _____
 53. Resultado 3 (mg/L) _____
 54. Resultado 4 (mg/L) _____
 55. Resultado 5 (mg/L) _____

Muestra 6.

56. Fecha y hora de la sexta muestra.
 ____/____/____. Hora militar (00:00-23:59) ____:____

Resultados microbiológicos
 57. Resultado 1 (mg/L) _____
 58. Resultado 2 (mg/L) _____
 59. Resultado 3 (mg/L) _____
 60. Resultado 4 (mg/L) _____
 61. Resultado 5 (mg/L) _____



Protocolo: Farmacocinética de un producto de Vancomicina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril post-quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología

Investigadora principal: Dra. Sonia Isabel Cuervo Maldonado

Resultados Inmunoensayo quimioluminiscente de microparticulas

62. Resultado 1 (mg/L) _____

63. Resultado 2 (mg/L) _____

64. Resultado 3 (mg/L) _____

65. Resultado 4 (mg/L) _____

66. Resultado 5 (mg/L) _____

Muestra 7.

67. Fecha y hora de la séptima muestra.

____/____/____. Hora militar (00:00-23:59) ____:____

Resultados microbiológicos

68. Resultado 1 (mg/L) _____

69. Resultado 2 (mg/L) _____

70. Resultado 3 (mg/L) _____

71. Resultado 4 (mg/L) _____

72. Resultado 5 (mg/L) _____

Resultados Inmunoensayo quimioluminiscente de microparticulas

73. Resultado 1 (mg/L) _____

74. Resultado 2 (mg/L) _____

75. Resultado 3 (mg/L) _____

76. Resultado 4 (mg/L) _____

77. Resultado 5 (mg/L) _____

78. Observaciones:

79. Iniciales de quien diligencio el formulario ____ _

80. Fecha: ____/____/____ Hora militar (00:00-23:59): _____

Bibliografía

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(4):e56-93.
2. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(3):490-4.
3. Barre J, Houin G, Brunner F, Bree F, Tillement JP. Disease-induced modifications of drug pharmacokinetics. *International journal of clinical pharmacology research*. 1983;3(4):215-26.
4. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32(4):294-301.
5. Lipman J, Roberts J. Does Appropriate Antibiotic Therapy Mean Only Adequate Spectrum and Timing?*. *Critical Care Medicine*. 2015;43(8):1773-4.
6. Garzón JR, Cuervo M S, Gómez R J, Cortés JA. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: a propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. *Revista chilena de infectología*. 2011;28:537-45.
7. Alvarez JC, Cuervo SI, Garzon JR, Gomez JC, Diaz JA, Silva E, et al. Pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in cancer patients with hematological malignancies and febrile neutropenia after chemotherapy. *BMC pharmacology & toxicology*. 2013;14:59.
8. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39 Suppl 1:S32-7.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(6):730-51.
10. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40 Suppl 4:S246-52.
11. Padrón Pérez N, Gra Menéndez S. Infecciones en el paciente neutropénico con cáncer. *Rev panam infectol*. 2006;8(3):24-34.
12. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005;103(6):1103-13.

13. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2003;37(8):1144-5.
14. Cortés JA, Cuervo SI, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2003;7(4):5-11.
15. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, Moreira LM, Kuchenbecker RS, Polanczyk CA. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. *Annals of hematology*. 2008;87(2):139-45.
16. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;30 Suppl 1:S51-9.
17. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(16):3038-51.
18. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(25):4129-34.
19. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Annals of internal medicine*. 1993;119(4):270-2.
20. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *The American journal of medicine*. 1982;72(1):101-11.
21. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *The American journal of medicine*. 1986;80(5c):13-20.
22. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME, Baiocchi P, Fabi F, Penni A, et al. Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S. aureus*. *Journal of chemotherapy*. 2004;16(6):540-8.
23. Sakai C, Satoh Y, Ohkusu K, Kumagai K, Ishii A. [Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection or colonization among patients with neoplastic disease: a clinico-epidemiological study of 11 cases]. *Kansenshogaku zasshi The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. 2001;75(11):940-5.
24. Wang FD, Liu YM, Liu CY. Bacteremia in patients with hematologic malignancies. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 1998;97(6):405-9.
25. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(4):1055-90, x.
26. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;55(4):436-44.
27. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *The Journal of infectious diseases*. 1991;163(5):951-8.

28. Morris PG, Hassan T, McNamara M, Hassan A, Wiig R, Grogan L, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia--a cause for concern. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2008;16(9):1085-8.
29. Nucci M, Landau M, Silveira F, Spector N, Pulcheri W. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infection control and hospital epidemiology*. 2001;22(10):651-3.
30. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(3):CD003038.
31. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: Elsevier Health Sciences*; 2014.
32. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1988;32(6):848-52.
33. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clinical pharmacokinetics*. 1986;11(4):257-82.
34. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO, Jr. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1982;21(4):575-80.
35. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1984;25(4):433-7.
36. Rotschafer JC, Crossley K, Zaske DE, Mead K, Sawchuk RJ, Solem LD. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1982;22(3):391-4.
37. Golper TA, Noonan HM, Elzinga L, Gilbert D, Brummett R, Anderson JL, et al. Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1988;43(5):565-70.
38. Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(5):1356-8.
39. Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993;37(2):281-6.
40. Nyhlen A, Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of ceftazidime in febrile neutropenic patients. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2001;33(3):222-6.
41. Drusano GL, Plaisance KI, Forrest A, Bustamante C, Devlin A, Standiford HC, et al. Steady-state pharmacokinetics of imipenem in febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1987;31(9):1420-2.
42. Romano S, Fdez de Gatta MM, Calvo MV, Caballero D, Dominguez-Gil A, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1999;44(2):235-42.
43. Al-Kofide H, Zaghloul I, Al-Naim L. Pharmacokinetics of vancomycin in adult cancer patients. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2010;16(4):245-50.

44. Le Normand Y, Milpied N, Kergueris MF, Harousseau JL. Pharmacokinetic parameters of vancomycin for therapeutic regimens in neutropenic adult patients. *International journal of bio-medical computing*. 1994;36(1-2):121-5.
45. Sadoh S, Tsuji Y, Tsukamoto K. [Correlation of pharmacokinetic parameters with serum vancomycin concentration in elderly patients with malignancies]. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2010;130(1):69-73.
46. Jarkowski A, 3rd, Forrest A, Sweeney RP, Tan W, Segal BH, Almyroudis N, et al. Characterization of vancomycin pharmacokinetics in the adult acute myeloid leukemia population. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2012;18(1):91-6.
47. Ghehi MT, Rezaee S, Hayatshahi A, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi M, et al. Vancomycin Pharmacokinetic Parameters in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *International journal of hematology-oncology and stem cell research*. 2013;7(4):1-9.
48. Welage LS, Kirking DM, Ascione FJ, Gaither CA. Understanding the scientific issues embedded in the generic drug approval process. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington,DC : 1996)*. 2001;41(6):856-67.
49. Hewitt W. *Microbiological Assay for Pharmaceutical Analysis: A Rational Approach*: Taylor & Francis; 2013.
50. e Souza MJ, Bittencourt CF, e Souza Filho Pda S. Microbiological assay for enrofloxacin injection. *International journal of pharmaceutics*. 2004;271(1-2):287-91.
51. Zuluaga AF, Agudelo M, Rodriguez CA, Vesga O. Application of microbiological assay to determine pharmaceutical equivalence of generic intravenous antibiotics. *BMC clinical pharmacology*. 2009;9:1.
52. Li L, Miles MV, Hall W, Carson SW. An improved micromethod for vancomycin determination by high-performance liquid chromatography. *Therapeutic drug monitoring*. 1995;17(4):366-70.
53. Pfaller MA, Krogstad DJ, Granich GG, Murray PR. Laboratory evaluation of five assay methods for vancomycin: bioassay, high-pressure liquid chromatography, fluorescence polarization immunoassay, radioimmunoassay, and fluorescence immunoassay. *Journal of clinical microbiology*. 1984;20(3):311-6.
54. Yeo KT, Traverse W, Horowitz GL. Clinical performance of the EMIT vancomycin assay. *Clinical chemistry*. 1989;35(7):1504-7.
55. Fong KL, Ho DH, Bogerd L, Pan T, Brown NS, Gentry L, et al. Sensitive radioimmunoassay for vancomycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1981;19(1):139-43.
56. Heatley NG. A method for the assay of penicillin. *The Biochemical journal*. 1944;38(1):61-5.
57. Fitzpatrick F, McGaley T, Rajan L, Crowley R, Turley M, Humphreys H, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients receiving haemodialysis: time for a change. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(6):666-7.
58. Wilson JF, Davis AC, Tobin CM. Evaluation of commercial assays for vancomycin and aminoglycosides in serum: a comparison of accuracy and precision based on external quality assessment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;52(1):78-82.
59. Levey A, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens L, Kusek J, et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:69A.

60. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;94(3):340-51.
61. Lee PI. Design and power of a population pharmacokinetic study. *Pharmaceutical research*. 2001;18(1):75-82.
62. Fernandez de Gatta MM, Fruns I, Hernandez JM, Caballero D, San Miguel JF, Martinez Lanao J, et al. Vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in hematologic malignancies. *Clinical pharmacy*. 1993;12(7):515-20.