

ESTIMACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES DE VANCOMICINA EN NEONATOS PREMATUROS DE BAJO PESO AL NACIMIENTO

Sanahuja Sanahuja, M., *Licenciada en Farmacia, Residente III;* **Galduf Cabañas, J.,** *Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria;* **Carrera Merino, A.,** *Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria;* **Monte Boquet, E.,** *Doctor en Farmacia, Farmacéutico Adjunto;* **Gallego García, C.,** *Doctora en Farmacia, Farmacéutica Adjunta;* **Aparici Bolufer, J.,** *Licenciado en Farmacia, Residente III.*

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari La Fe. Valencia.

Palabras clave:

Farmacocinética poblacional. Neonatos prematuros. Vancomicina.

Resumen:

El objetivo del presente trabajo es caracterizar los parámetros farmacocinéticos de vancomicina en neonatos prematuros de bajo peso al nacimiento y determinar mediante análisis estadístico si existe relación entre dichos parámetros y las características antropométricas de los pacientes. Para ello se realizó un estudio retrospectivo sobre 31 pacientes ingresados en este hospital, cuya edad gestacional y peso al nacimiento se encuentran comprendidos entre veintiséis-treinta y cuatro semanas y 0,770-1,940 kilos, respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales se obtuvieron mediante el método estándar en dos etapas y la estimación de los parámetros individuales se realizó por ajuste del modelo monocompartmental intravenoso a las concentraciones plasmáticas de los pacientes por regresión no lineal.

Los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos fueron $V_d = 0,522$ l/kg (IC95% 0,476-0,568 l/kg) y $Cl = 0,053$ l/kg/h (IC95% 0,046-0,060 l/kg/h). El aclaramiento parece estar más relacionado con la edad postconcepcional ($r = 0,56$, $p = 0,001$) que con la edad gestacional

($r = 0,47$, $p = 0,007$), encontrándose correlación negativa entre el volumen de distribución y la edad postnatal ($r = -0,45$, $p = 0,01$).

Los parámetros obtenidos nos sirven como base para la dosificación inicial y posterior corrección de los regímenes de dosificación de vancomicina.

Key words:

Population-based pharmacokinetics. Premature neonates. Vancomycin.

Summary:

The purpose of this study was to characterize pharmacokinetic parameters of vancomycin in premature low-birth weight neonates and to determine by means of statistical analysis whether or not there was a relationship between these parameters and anthropometric data of these infants. A retrospective study was made of 31 patients admitted to our hospital whose gestational age and birth weight ranged between 26 and 34 weeks and 0.770 and 1.940 kg, respectively.

Population-based pharmacokinetic parameters were obtained by the two-stage standard method, and individual parameters were estimated after adjusting the intravenous monocompartment model to plasma concentrations of patients by non-linear regression analysis.

Results of pharmacokinetic parameters included a distribution volume of 0.522 l/kg (95% confidence interval 0.476 to 0.568 l/kg) and clearance of 0.053 l/kg/hour (95% confidence interval 0.046 to 0.060 l/kg/hour). Clearance of vancomycin seemed to be more related to postconceptional age ($r = 0.56$, $p = 0.001$) than to gestational age ($r = 0.47$, $p = 0.007$). There was a negative correlation between distribution volume and postnatal age ($r = -0.45$, $p = 0.01$).

Correspondencia: Magda Sanahuja Sanahuja. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Los resultados preliminares de este estudio fueron presentados en el XL Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria celebrado en Toledo en octubre de 1995.

Fecha de recepción: 24-4-1996.

The parameters obtained are useful for initial dosing and posterior correction of dosage schedules of vancomycin.

Farm Hosp 1997; 21: 29-33

INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico glicopeptídico indicado en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos aerobios grampositivos, siendo de elección frente a *Staphylococcus aureus* meticilín resistentes (1, 2). El aumento de incidencia de infecciones nosocomiales en las unidades de neonatología causadas por este tipo de microorganismos hace necesario el tratamiento con vancomicina y la monitorización de los niveles plasmáticos para poder llevar a cabo una farmacoterapia eficaz sin riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad.

En los adultos es posible diseñar regímenes de dosificación y establecer estrategias de monitorización debido a la relación existente entre la semivida de eliminación de vancomicina y la función renal del paciente (3); en cambio en los neonatos prematuros y debido a sus especiales características, como la inmadurez renal (1), otros factores pueden influir de manera importante.

Diversos autores han estimado los parámetros farmacocinéticos de vancomicina en neonatos (4-12), encontrando en ocasiones relación entre ellos y alguna de las características antropométricas de los pacientes. La comparación de los resultados obtenidos en los distintos trabajos es difícil, ya que las poblaciones estudiadas presentan unas características antropométricas, como la edad gestacional y el peso al nacimiento, distintas y en algún caso poco homogéneas. Por ello es importante la caracterización de los parámetros farmacocinéticos en nuestra población, conocer y valorar la relación existente entre dichos parámetros y las características antropométricas al diseñar regímenes de dosificación específicos.

El objetivo del presente trabajo es caracterizar los parámetros farmacocinéticos de vancomicina en neonatos prematuros de bajo peso al nacimiento y determinar si existe alguna relación entre dichos parámetros y las características antropométricas de los pacientes.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo sobre una población constituida por 31 neonatos prematuros de bajo peso al nacimiento (< 2,5 kg) y cuyo peso el día en que se obtuvieron las concentraciones plasmáticas de vancomicina fue inferior a 2 kg. Todos ellos padecieron infección por microorganismos grampositivos (*St. aureus* o *St. coagulasa negativo*) y recibieron tratamiento con vancomicina en la unidad de neonatología del Hospital Infantil La Fe, entre julio de 1993 y abril de 1995.

La unidad de neonatología de nuestro hospital tiene establecido un protocolo de dosificación de antibióticos, incluida vancomicina, en función del peso y de la edad

postnatal. Según este protocolo y en función del peso los neonatos se dividen en dos grupos: aquéllos cuyo peso es igual o inferior a 2 kg y los de peso mayor de 2 kg. Debido a ello hemos utilizado como criterio de inclusión un peso igual o inferior a 2 kg al seleccionar nuestra población de estudio. Según este mismo protocolo a nuestra población de estudio, neonatos de peso inferior a 2 kg le corresponde una dosis inicial de vancomicina de 15 mg/kg/12 h, aunque puede alargarse el intervalo de administración a dieciocho o veinticuatro horas en los de peso inferior a 1,2 kg.

Los datos de cada paciente se obtuvieron a partir de las historias clínicas y de los impresos de monitorización de vancomicina que se reciben en la unidad de farmacocinética clínica del servicio de farmacia, recogiendo los siguientes datos:

1. **Características del paciente:** edad gestacional (EG), peso al nacimiento (PNAC), talla, edad postnatal (EPN), edad postconcepcional (EPC), superficie corporal (SC), peso en el día que se obtuvieron las concentraciones plasmáticas de vancomicina (PCON) y microorganismo causante de la infección.

2. **Características del tratamiento con vancomicina:** dosis e intervalo, duración de la perfusión, fecha y hora de inicio del tratamiento, fecha y hora de la última dosis antes de la primera monitorización, fecha y hora de las extracciones y concentraciones plasmáticas obtenidas tras la determinación en farmacia.

Los valores de creatinina sérica no se incluyeron en el estudio al no figurar de forma regular en la historia clínica.

En todos los pacientes se disponía de al menos dos datos de niveles plasmáticos obtenidos en la tercera o cuarta dosis de vancomicina: el primero inmediatamente antes de la dosis y el segundo tres horas después de finalizar la infusión, ya que al utilizar un modelo mono-compartimental y debido a las características de distribución la vancomicina es conveniente retrasar la extracción del «pico» para garantizar que se encuentra en la fase de eliminación (3).

Las concentraciones plasmáticas de vancomicina fueron determinadas por inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDx[®]), cuyo coeficiente de variación en nuestro laboratorio es inferior al 6% para valores comprendidos entre 5 y 50 µg/ml.

Tabla 1. Características antropométricas de la población de estudio (n = 31)

Características	Media ± DE	Intervalo
PCON (kg)	1,206 ± 0,264	0,855-1,880
PNAC (kg)	1,212 ± 0,312	0,770-1,940
EG (semanas)	29,7 ± 2,4	26-34
EPN (días)	12 ± 4,7	4-25
EPC (semanas)	31,4 ± 2,2	27,9-35,4
SC (m ²)	0,11 ± 0,02	0,086-0,152
Talla (cm)	38,3 ± 3,6	29-45

PCON: peso en el día que se obtuvieron las concentraciones. PNAC: peso al nacimiento. EG: edad gestacional. EPN: edad postnatal. EPC: edad postconcepcional. SC: superficie corporal.

Tabla 2. Resumen de los resultados obtenidos tras aplicar el análisis de regresión lineal simple y múltiple a los parámetros farmacocinéticos y las características antropométricas de los pacientes

Parámetros	Características	r	p
Regresión lineal simple			
— Cl (l/kg/h)	PCON	0,29	0,12
	PNAC	0,27	0,15
	EG	0,47	0,007*
	EPN	0,14	0,44
	EPC	0,56	0,001*
	SC	0,27	0,15
— Vd (l/kg)	Talla	0,20	0,28
	PCON	0,16	0,40
	PNAC	0,19	0,31
	EG	0,10	0,59
	EPN	-0,45	0,01*
	EPC	-0,03	0,88
	SC	0,20	0,31
	Talla	0,12	0,51
Regresión múltiple			
— Cl (l/kg/h)	EPC	0,29	0,001*
— Vd (l/kg)	EPN	0,17	0,01*

Cl: aclaramiento de vancomicina. Vd: volumen de distribución. PCON: peso en el día que se obtuvieron las concentraciones. PNAC: peso al nacimiento. EG: edad gestacional. EPN: edad postnatal. EPC: edad postconcepcional. SC: superficie corporal. *Correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales se obtuvieron mediante el método estándar en dos etapas. La estimación de los parámetros individuales se realizó por ajuste del modelo monocompartimental intravenoso a las concentraciones plasmáticas de los pacientes, por regresión no lineal utilizando el programa Abbott Pharmacokinetics System (PKS) versión 1.1, a partir de los parámetros poblacionales obtenidos en la bibliografía (4).

La relación existente entre los parámetros farmacocinéticos (Cl y Vd) y las variables antropométricas estudiadas se valoró inicialmente mediante análisis de regresión lineal simple y posteriormente se realizó una regresión lineal múltiple mediante el método Stepwise

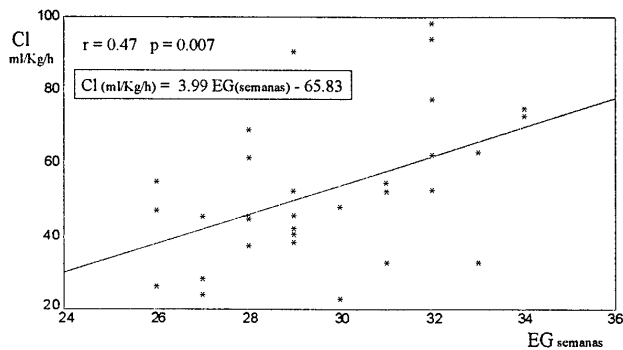


Figura 1.—Correlación entre el aclaramiento de vancomicina y la edad gestacional.

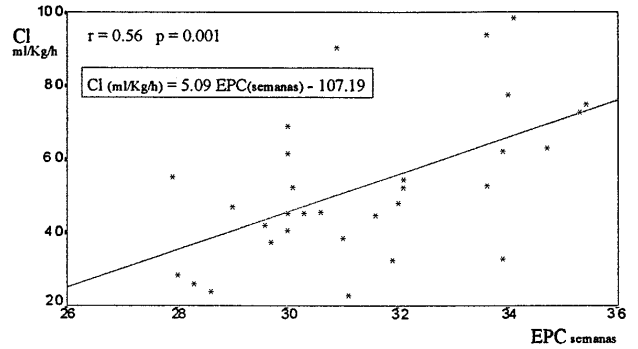


Figura 2.—Correlación entre el aclaramiento de vancomicina y la edad postconcepcional.

para comprobar qué variables influían de manera significativa ($p < 0,05$) en los parámetros farmacocinéticos.

RESULTADOS

Las características antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio se describen en la tabla 1. La dosis media inicial de vancomicina fue de $25,9 \pm 6,9$ mg/kg/día, administrada en perfusión intravenosa de aproximadamente sesenta minutos de duración.

Los valores de los parámetros farmacocinéticos, volumen de distribución (Vd) y aclaramiento de vancomicina (Cl) obtenidos en nuestra población fueron los siguientes:

$$Vd = 0,522 \text{ l/kg (IC95\% } 0,476 - 0,568 \text{ l/kg)}$$

$$Cl = 0,053 \text{ l/kg/h (IC95\% } 0,046 - 0,060 \text{ l/kg/h)}$$

La tabla 2 contiene los resultados obtenidos tras aplicar el análisis de regresión lineal simple y múltiple a los parámetros farmacocinéticos y las variables antropométricas de los pacientes. El análisis de regresión simple refleja la existencia de correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre Cl y EG ($r = 0,47$, $p = 0,007$) y Cl y EPC ($r = 0,56$, $p = 0,001$), tal y como podemos observar en las figuras 1 y 2, respectivamente; el Vd presenta correlación con la EPN ($r = -0,45$, $p = 0,01$) (Fig. 3).

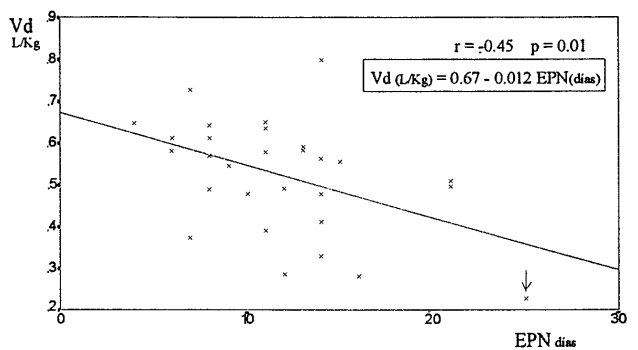


Figura 3.—Correlación entre el volumen de distribución y la edad postnatal.

Tabla 3. Farmacocinética de vancomicina en neonatos. Resultados según diversos autores

Referencia	n	EPN	EPC	EG	PNAC	Cl (l/kg)	Vd (l/kg)
Seay et al.*	192	14,5 ± 11,4	—	29,6 ± 5,2	—	0,063	0,496
Asbury et al.*	19	33,9 ± 19,9	34,2 ± 4,6	29,3 ± 4,2	1,42 ± 1,09	0,072 ± 0,032	0,52 ± 0,08
Reed et al.*	12	20,5 ± 10,4	31,4 ± 3,0	28,4 ± 2,6	1,07 ± 0,43	0,074 ± 0,038	0,52 ± 0,1
Kildoo et al.*	15	29 ± 20	—	29,0 ± 3,4	1,27 ± 0,64	0,064 ± 0,007	0,48 ± 0,09
Rodvold et al.**	29	4-88	23,5-47,5	32-41	0,65-3,97	0,061 ± 0,022	0,55 ± 0,20
Leonard et al.*	19	—	28,8 ± 1,9	25,9 ± 1,3	0,72 ± 0,13	0,048 ± 0,022	0,68 ± 0,03

EPN: edad postnatal. EPC: edad postconcepcional. EG: edad gestacional. PNAC: peso al nacimiento. Cl: aclaramiento de vancomicina. Vd: volumen de distribución. * Media ± DE. **Intervalo.

El análisis de regresión múltiple mediante el método Stepwise, con el Cl como variable dependiente refleja que la primera y única variable que da lugar a correlación estadísticamente significativa es la EPC ($p = 0,001$), explicando ésta el 29% de la variación del Cl ($R^2 = 0,29$). Al tomar en el análisis de regresión múltiple el Vd como variable dependiente observamos que únicamente la EPN da lugar a correlación estadísticamente significativa ($p = 0,01$) y explica el 17% de la variación del Vd ($R^2 = 0,17$).

DISCUSIÓN

Los valores de Cl y Vd de vancomicina obtenidos en nuestra población son similares a los obtenidos por otros autores, tal y como podemos observar en la tabla 3, destacando además la homogeneidad de nuestra población (PNAC inferior a 2 kg, EG entre veintiséis y treinta y cuatro semanas y EPN inferior a un mes) en comparación con la población descrita en otros estudios (4, 5, 7, 8).

Al comparar los resultados de nuestro estudio con los de otros trabajos publicados vemos que en ninguno de ellos se describe la relación que nosotros encontramos entre el Vd y la EPN (5, 10, 11). Asbury et al (5) describieron una correlación entre Vd y PNAC, Cl y PNAC, Vd y SC, pero el estudio se realizó en una población de EG, EPN y PNAC mayor a la nuestra, además de utilizar el Vd y el CL no estandarizado al peso (litros en lugar de litros/kilogramo). Analizando detalladamente la gráfica de correlación entre Vd y EPN (Fig. 3) se puede observar que un único punto determina en gran parte la pendiente de la recta; al eliminar dicho punto nos encontramos que no existe correlación estadísticamente significativa entre dichas variables ($p = 0,1$), disminuyendo el coeficiente de correlación de $-0,45$ a $-0,3$.

La relación obtenida en nuestro estudio entre el Cl y la EPC concuerda con la obtenida por otros autores (5, 6, 8, 9, 11), entre ellos podemos destacar la relación descrita por Reed et al (6) en una población de 16 pacientes ($r = 0,62$, $p < 0,05$) y la obtenida por Leonard et al (9) en una población de 12 neonatos ($r = 0,724$, $p < 0,005$), ya que en ambos casos la población origen de estudio presenta unas características demográficas similares a las nuestras.

El principal mecanismo de eliminación de vancomicina es la excreción renal por filtración glomerular. Los neonatos prematros presentan inmadurez renal (1), observándose en ellos un incremento de la filtración glo-

merular al aumentar la EPC (12), siendo más evidente a partir de las treinta y cuatro semanas (4, 13, 14). Nuestros resultados están de acuerdo con este hecho, ya que existe una correlación estadísticamente significativa entre el Cl de vancomicina y la EPC, destacando que nuestra población de estudio está formada mayoritariamente (29 de 31) por neonatos de edad postconcepcional menor o igual a treinta y cuatro semanas.

Concluimos indicando que el aclaramiento de vancomicina parece estar más relacionado con la edad postconcepcional que con la edad gestacional, encontrándose correlación negativa estadísticamente significativa entre el volumen de distribución y la edad postnatal.

Los parámetros obtenidos nos sirven como base para la dosificación inicial y posterior corrección de los regímenes de dosificación de vancomicina en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Martindale, The extra pharmacopeia. 30.^a ed. London: The Pharmaceutical Press; 1993: 355-9.
- Wilhel MD. Vancomycin. Mayo Clin Proc 1991; 66:1165-70.
- Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. 3.^a ed. 1992;15:1-35.
- Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, Schilling CG, Edgren BE. Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. Clin Pharmacol Ther 1994; 56:169-75.
- Asbury WH, Darsey EH, Rose WB, Murphy JE, Bufington DE, Capers CC. Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants: a retrospective evaluation. Ann Pharmacother 1993;27:490-6.
- Reed MD, Kliegman RM, Weiner JS, Huang M, Yamashita TS, Blumer JL. The clinical pharmacology of vancomycin in seriously ill preterm infants. Pediatr Res 1987;22:360-3.
- Kildoo CW, Lin LM, Gabriel MH, Folli HL, Modanlou HD. Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationship to postconceptional age and serum creatinine. Dev Pharmacol Ther 1990;14:77-83.
- Rodvold KA, Gentry CA, Plank GS, Kraus DM, Nickel E, Gross JR. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. Ther Drug Monit 1995;17:239-46.
- Leonard MB, Koren G, Stevenson DK, Prober CG. Vancomycin pharmacokinetics in very low birth weight neonates. Pediatr Infect Dis J 1989;8:282-6.
- James A, Koren G, Milliken J, Soldin S, Prober C.

- Vancomycin pharmacokinetics and dose recommendations for preterm infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:52-4.
11. Lisby-Sutch SM, Nahata MC. Dosage guidelines for the use of vancomycin based on its pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:637-42.
 12. Robert V, Jarrett DO. Individualized pharmacokinetic profiles to compute vancomycin dosage and dosing interval in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:156-7.
 13. Stewart CF, Hampton EM. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clin Pharm* 1987;6:548-64.
 14. Paap CM, Nahata CM. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:280-318.