

REPORTES BREVES

Farmacovigilancia hospitalaria: el caso de la vancomicina, qué debemos saber para prevenir sus efectos adversos

ROUSSEAU Marcela, Farmacéutica

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

La vancomicina es un antibiótico glucopeptídico que se desarrolló en los años 50 como un antimicrobiano activo frente a gram positivos y sobre todo, frente a los estafilococos productores de Beta-lactamasa.

El desarrollo de los nuevos antibióticos con menos efectos indeseables limitó su uso a los casos de alergia a los beta-lactámicos. La aparición, en los años 80, de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y el aumento de pacientes susceptibles de presentar infecciones por microorganismos gram positivos favoreció de nuevo el uso de la vancomicina en estos momentos con menor desarrollo de reacciones alérgicas, toxicidad ótica y renal. Su indicación actual más apropiada es el tratamiento de infecciones a *Staphylococcus*, Meticilino-resistentes en condiciones con abscesos cerebrales, meningitis a estafilococo, peritonitis asociada con diálisis peritoneal o sepsis.

Desde 1986, treinta años después de la introducción clínica de la vancomicina, se comienzan a aislar las primeras cepas de enterococos resistentes a los glucopéptidos. Esta resistencia ocasiona la pérdida de una importante alternativa terapéutica en un género que presenta resistencia intrínseca a muchos antibióticos y que muestra una gran capacidad para adquirir nuevas resistencias. Sin embargo, no debe descartarse la posibilidad de transferencia in vivo de esta resistencia al género *Staphylococcus aureus*, hecho que ya se ha logrado in vitro, lo que plantearía graves dificultades terapéuticas, sobre todo en las infecciones causadas por *Staphylococcus* resistente a la meticilina.

EFFECTOS ADVERSOS

1. Síndrome del cuello rojo

El "síndrome de cuello rojo" cursa con la aparición, durante la administración de la vancomicina, de hormigueos, prurito intenso y una erupción maculopapular en la parte superior del cuello, cara y extremidades superiores. En general estas reacciones cesan en 20 minutos, pero pueden persistir varias horas y se relacionan con la velocidad de administración y la concentración de la solución. Cuando la vancomicina se administra en infusión diluida

lenta durante 60 minutos, tales eventos son poco frecuentes. Las causas se desconocen pero han sido asociadas a sus acciones depresoras cardíacas, vasodilatadoras y la liberación de histamina.

2. Efectos nefrotóxicos y ototóxicos

Se ha descrito neurotoxicidad del nervio acústico con tinnitus y pérdida de audición de tonos altos, que pueden ocasionar sordera, no siempre reversible, al suspender el tratamiento.

Se ha relacionado este efecto con el mantenimiento de concentraciones elevadas durante un período prolongado de administración y con la asociación de otros fármacos ototóxicos o con la presencia de pérdidas auditivas previas. Esporádicamente se han descrito casos de toxicidad vestibular con vértigos y mareos. En raras ocasiones se documentan casos de pacientes con insuficiencia renal, manifestada sobre todo por un incremento de la creatinina sérica o del BUN, principalmente en pacientes que recibieron dosis elevadas de vancomicina durante un período prolongado. Raramente se han producido casos de nefritis intersticial en pacientes que recibieron aminoglucósidos concomitantemente o que tenían alguna disfunción renal previa.

3. Otros efectos

Se han descrito casos raros de leucopenia, eosinofilia y trombocitopenia reversibles al suspender el tratamiento. Se han reportado casos de inflamación en el lugar de administración y tromboflebitis. Existen notificaciones de anafilaxia, fiebre medicamentosa, náuseas, escalofríos, eosinofilia, exantemas, incluso dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y más raramente vasculitis asociados al tratamiento con vancomicina.

RECOMENDACIONES PARA EVITAR LOS EFECTOS ADVERSOS

1. Efectos nefrotóxicos y ototóxicos: estos efectos dependen de la dosis apropiada, control de niveles séricos y control de la función renal.

Datos de correspondencia

Dra. Marcela Rousseau
mrousseau@garrahan.gov.ar

Dosis

Niños: 40 mg/kg /día distribuida cada 6hs. Dosis máxima: 60 mg/kg/día distribuida cada 6 horas (infecciones del sistema nervioso central) no debe superarse la dosis máxima del adulto: 2 gramos/día.

Adultos: la dosis en pacientes con la función renal normal es 1g cada 12 hs o 500 mg cada 6 hs. Deben considerarse contextura del paciente, así como composición corporal y sitio de la infección, en situaciones excepcionales puede administrarse 4 gramos/día, en ambos casos distribuida cada 12 horas

Control de niveles plasmáticos. Farmacocinética clínica

Ancianos: se recomienda ajustar las dosis en función del clearance de creatinina. El rango terapéutico oscila entre 5 y 10 µg/ml para la concentración mínima (Cmin, o valle determinada al final del intervalo de administración). La concentración máxima (Cmax, o pico determinada unas 3 horas después del inicio de la administración intravenosa) no debe ser superior a los 40 µg/ml. Se recomienda ajustar la pauta posológica en función de los niveles plasmáticos del fármaco y del clearance renal en los siguientes casos: insuficiencia renal o en pacientes con inestabilidad hemodinámica; cuando se administren de forma concomitante otros fármacos nefrotóxicos u ototóxicos; tratamientos prolongados; pacientes de más de 65 años, niños menores de 1 mes y prematuros.

Control de la función renal - Ajuste de dosis en situaciones especiales

Se elimina principalmente vía renal, por lo tanto la posología deberá individualizarse en aquellos pacientes que presenten alteraciones de la función renal para evitar que se produzcan acumulaciones del fármaco. Se recomienda medir las concentraciones séricas de creatinina al inicio y periódicamente durante el tratamiento, especialmente en pacientes inestables o con insuficiencia renal grave. Calcular y ajustar la dosis a partir de sus concentraciones plasmáticas

Sobredosificación

En caso de sobredosis es recomendable instaurar terapia de apoyo con especial control de la función renal. La eliminación de vancomicina mediante diálisis es deficiente. Se ha informado que la hemofiltración y la hemoperfusión con resinas o carbón activado consiguen eliminar hasta un 35% de vancomicina. En el manejo de la sobredosis, se debe considerar siempre la posibilidad de acumulación del fármaco, las interacciones entre fármacos y la posibilidad de una farmacocinética particular en un paciente determinado.

2. Síndrome de cuello rojo y tromboflebitis: estos efectos adversos están relacionadas con la administración**Concentración de administración**

Debe realizarse la administración considerando una concentración de 5 mg/ml. Solvente apropiados: dextrosa 5%, solución fisiológica, dextrosa al 5% en solución fisiológica.

Infusión

Debe infundirse como mínimo en una hora, dosis de 1g o más deben pasarse en 2 horas.

Pacientes con antecedentes a esta reacción deberían premeditarse con hidrocortisona (1 mg/kg IV) y antihistamínicos.

3. Otros efectos adversos

Es necesario, sobre todo en pacientes ancianos, realizar las pruebas seriadas de la función auditiva que pueden ser de utilidad a fin de minimizar el riesgo de ototoxicidad. En los pacientes que reciban tratamientos prolongados con vancomicina o que reciban vancomicina concomitantemente con fármacos que puedan causar neutropenia, deben realizarse hemogramas periódicos. El uso concomitante de vancomicina y agentes anestésicos en niños se ha asociado a eritema y reacciones anafilactoides. Si ha de administrarse vancomicina en la profilaxis quirúrgica se aconseja administrar los anestésicos una vez finalizada la infusión de vancomicina.

4. Interacciones y efectos adversos

La vancomicina potencia el efecto nefrotóxico y neurotóxico de otros medicamentos tales como anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina o cisplatino.

5. Embarazo y lactancia.

La seguridad de vancomicina en el embarazo no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados. Debido a que los estudios en animales de experimentación son insuficientes para valorar la seguridad del medicamento con respecto a la reproducción, desarrollo embrio-fetal, el curso de la gestación y el desarrollo peri y post-natal, la vancomicina únicamente se administrará en el embarazo después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio. Puesto que vancomicina es excretada a través de leche materna, se valorará el paso a lactancia artificial en el caso de estar indicado su uso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ardite, J. A., de Bellvitge, S. D. M. C., & de Llobregat, H. Resistencia a la vancomicina en el género Enterococcus. Control de calidad. SEIMC. Servicio de Microbiología. CSU de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat (Barcelona).
- Monografía Vancomicina Normon España. 2014
- Thompson Micromedex. Healthcare Series. Drugdex Use Evaluation. 2015

FE DE ERRATAS

En el N° 1, del VOL 1 se omitió colocar el nombre de los siguientes farmacéuticos que participaron en el desarrollo de los estándares el año 2014:

Buenos Aires
Farm. Daniela Garcia

Córdoba
Farm Sandra Lemos
Farm Fernanda Silva
Farm. Mariana Coseani
Farm. Elsa Rivera Sanchez
Farm. Alejandra Zamora

NORMAS DE PUBLICACIÓN

Revista de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital NORMAS DE PUBLICACIÓN

La "REVISTA de la AAFH" es el órgano oficial de publicación científica de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital y publica artículos relacionados al ejercicio profesional en este ámbito. Se aceptarán para su publicación diferentes formatos sobre investigaciones de artículos originales, revisiones actualizadas, presentación de casos, cartas al Director y otras formas de publicación que resulten aceptados por el Comité Editorial de esta Revista. Todos los trabajos enviados por el/los autores deben ser inéditos y ningún material publicado podrá ser reproducido parcial o totalmente, en ningún tipo de formato, excepto previa autorización del Comité Editorial de la Revista.

Todas las opiniones en información científica de los artículos que se publiquen en la Revista son de exclusiva responsabilidad de los autores, teniendo el Consejo de redacción la potestad de efectuar correcciones gramaticales, de estilo y otras que considere adecuadas para la impresión del contenido, el cual no se verá afectado por se. Previo a la publicación se solicitará la revisión de los autores. No se aceptarán trabajos incompletos para su revisión editorial. Los trabajos aceptados pueden ser objeto de un Comentario Editorial.

Modalidad de envío de trabajos

1. Las contribuciones a la "Revista de la AAFH" deberán ser originales e inéditas.
2. El autor postulante enviará el trabajo original en formato digital y 2 (dos) copias en papel del escrito en idioma español (ilustraciones y gráficos en hojas aparte). Se utilizará interlineado 1.5 de un lado solamente en papel tamaño A4, 36 renglones y con no menos de 3 cm de margen izquierdo y el apellido del primer autor en el rincón superior derecho de cada página. Se debe adjuntar una copia por correo electrónico a publicaciones@aafhospitalaria.org.ar

Contenidos del envío

1ra. página

- Carta adjunta al manuscrito enviado: se dirige al Director de la revista donde se solicita la evaluación del trabajo científico. En la misma declara que en caso que el mismo sea aceptado autoriza la publicación a la revista. Se expresa la ausencia de conflictos de interés, el aporte de subsidios utilizados en la realización del mismo así como publicaciones anteriores en congresos u otros medios.
- Firma de Autor/es (escaneadas).

2da. página

- Título que no exceda las 2 líneas de 50 caracteres cada una.
- Autores (incluir el grado académico).
- Nombre y el lugar de la institución donde se realizó el trabajo.
- Resumen estructurado en inglés y español: no mayor a 250 palabras para un artículo original. El resumen estructurado consta de los antecedentes, objetivo, lugar de aplicación, diseño, población, método, medidas de evaluación,

resultados y conclusiones. Se escribirá en forma puntual (no narrada).

- Palabras claves en inglés y español (No más de cuatro)
- Si el artículo ha sido presentado en un Congreso o Jornada, es necesario que esté aclarado al pie de página con el Nombre, lugar y fecha de la reunión.

3ra. en adelante

- Texto; bibliografía (en formato Vancouver), tablas y gráficos.
- Se deben enumerar las páginas en forma consecutiva, empezando con la página del título como página 1 y finalizando con la página de las fotos, tablas, gráficos, etc.
- Cualquier información anexa como agradecimientos, subsidios o becas recibidos debe estar al finalizar el texto, antes de las citas bibliográficas.

Categorías de trabajos aceptados

a. Trabajo original

Debe estar organizado de la siguiente manera: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión Conclusiones. A continuación y en hoja separada las tablas e ilustraciones. (utilizar como guía http://www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/recomendaciones_t_cint_4.pdf)

El artículo original no debe exceder de 6 páginas escritas incluyendo proporcionalmente ilustraciones y tablas. Número máximo de citas: 20

b. Carta al editor

En esta sección se aceptarán aquellas cartas o comentarios referidos a publicaciones aparecidas recientemente en nuestra revista (preferentemente sobre las dos últimas publicaciones) o comentarios sobre la línea editorial de la revista, los cuales siempre deberán guardar relación con los objetivos científicos de la publicación.

c. Comunicación de casos o reportes breves

En este apartado se recibirán todos aquellos trabajos que, por su extensión o características de realización, no pueden ser organizados ni presentados como trabajo original. En este formato se podrán comunicar casos de reacciones adversas, fórmulas magistrales, intervenciones farmacéuticas frente a situaciones particulares, informes de actividades farmacéuticas cuya transferencia permita generar protocolos de actuación en otros ámbitos.

La extensión de los mismos no debe superar las 1.500 palabras y tener un máximo de 6 autores, 20 referencias bibliográficas y no más de 3 tablas y/o figuras presentadas en el formato propuesto en modalidad de envío.

Recomendaciones de la AAFH para la publicación de Comunicaciones Breves.

http://www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/aa fh_RECOMENDACIONES_COMUNIC

d. Revisiones bibliográficas

Se aceptarán aquellos manuscritos que estén orientados a la farmacoterapia en determinados procesos patológicos y situaciones clínicas o grupos farmacológicos, procesos tecnológicos o logísticos que aporten interés o novedad en el ámbito de la farmacia hospitalaria.

Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas:

http://www.aafhospitallaria.org.ar/imagenes/descargas/requisitos_uniform.pdf

Adherencia a recomendaciones éticas internacionales**a) Investigación en Seres Humanos**

Especifique si el trabajo ha sido aprobado por el Comité institucional de Ética actuante o si los autores han seguido para la elaboración del mismo las pautas éticas recomendadas en forma internacional y se si dispone del consentimiento informado en aquellos casos que el trabajo así lo requiera. Revisar Declaración de Helsinki de 1975, con las sucesivas revisiones hasta Tokio 2004, disponibles en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/>
En el caso que el trabajo describa y/o explique reacciones

adversas y/o eventos relacionados a la seguridad del paciente deberá indicarse si los mismos han sido notificados a la autoridad de aplicación nacional. (ANMAT para Argentina <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/vigilancia.asp>)

b) Investigación con animales

En el caso que las investigaciones informadas se realicen con animales, los autores deberán informar si las mismas han sido debidamente autorizadas por el Comité Institucional de Ética.

Conflictos de Interés

La Revista solicita a los autores que revelen cualquier conflicto de interés. Por ejemplo: una asociación comercial en relación con el manuscrito enviado por los autores; subsidios o recursos usados en el trabajo aparecerán como agradecimiento en un pie de página.

REVISTA DE LA AAFH

Se lanzó la nueva revista de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital y ¡todos pueden participar de ella! La AAFH tiene el agrado de publicar esta revista científica desde Octubre de 2014, que tendrá cuatro ediciones anuales, e invita a los profesionales de la disciplina a enviar colaboraciones para ser publicadas, previamente revisadas, en las diversas secciones como:

Trabajos originales: escritos originales con la típica organización de este tipo de trabajos.

Cartas al editor: serán bienvenidas las opiniones y comentarios que generen inquietudes y debates.

Comunicaciones de casos o reportes breves: formatos similares a los trabajos originales pero más concisos y enfocados en situaciones específicas.

Revisiones bibliográficas: escritos que generen novedades de la disciplina.

¿Cómo enviar los escritos? Antes que nada hay que leer las Normas de publicación, al final de la revista. Luego puede enviar un mail con el material a

publicaciones@aafhospitallaria.org.ar

El material será recibido por los directivos de la AAFH quienes lo evaluarán y decidirán sobre el mismo.

Tenga en cuenta que su aporte es vital para el crecimiento y enriquecimiento profesional de farmacia hospitalaria. Esta revista no tiene otro fin que divulgar y generar conocimiento.

Desde ya agradecemos las colaboraciones.

Revista de la AAFH



**REVISTA DE LA
AAFH**