Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Efecto del aclaramiento renal aumentado en la farmacocinética clínica de vancomicina en pacientes críticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

TESIS

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica

AUTOR

Wilder BOLAÑOS VARGAS

ASESOR

Dra. Norma Julia RAMOS CEVALLOS

Lima - Perú

2025



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Bolaños W. Efecto del aclaramiento renal aumentado en la farmacocinética clínica de vancomicina en pacientes críticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins [Tesis de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2025.

Metadatos complementarios: autor / asesor

Datos de autor	
Nombre y apellidos	Wilder Bolaños Vargas
Tipo de documento	DNI
Numero de documento de identidad	74557495
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0005-4561-9549
Datos del asesor	
Nombre y apellidos	Norma Julia Ramos Cevallos
Tipo de documento	DNI
Numero de documento de identidad	25469870
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-4361-1330
Datos del Jurado	
Presidente del Jurado	
Nombre y apellidos	Mario Carhuapoma Yance
Tipo de documento	DNI
Numero de documento de identidad	28297248
Miembro del jurado 1	
Nombre y apellidos	Carmen Gladys Peña Suasnabar
Tipo de documento	DNI
Numero de documento de identidad	20904674
Miembro del jurado 2	
Nombre y apellidos	César Augusto, Canales Martínez
Tipo de documento	D.N.I.
Numero de documento de identidad	06269670
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.2.2. Farmacodinámia, farmacocinética y uso del medicamento.
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

	Martins País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Jesús María Calle: Av. Edgardo Rebagliati 490 Latitud: -12.078206 Longitud: -77.039986
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2024-2025
URL de diciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA CLÍNICA

Siendo las **10:00 hrs. del 17 de noviembre de 2025** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el Dr. Mario Carhuapoma Yance e integrado por los siguientes miembros: Dra. Norma Julia Ramos (asesora), Dra. Carmen Gladys Peña Suasnabar y el Dr. Cesar Augusto Canales Martínez; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **EFECTO DEL ACLARAMIENTO RENAL AUMENTADO EN LA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS,** presentado por el Q.F. **Wilder Bolaños Vargas.**

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Clínica.** Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación el Jurado de la tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

Excelente - (19) - Diecinueve

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Q.F **Wilder Bolaños Vargas,** el título de la Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Clínica.**

Siendo las 11:09 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 11:15 hrs. del 17 noviembre de 2025.

Dr. Mario Carhuapoma Yance (P.P T.C.)
Presidente

Dra. Norma Julia Ramos Cevallos (P. P. T.C.)
Miembro - Asesora

Dra. Carmen Gladys Peña Suasnabar (P. Asoc. T.C.)
Miembro

Dr. Cesar Augusto Canales Martínez (P. P. T.C.)
Miembro

Observaciones:

.....

Jr. Puno 1002 – Lima 1
Apartado Postal 4559 Lima 1
Teléfono 619-7000 anexo 4812
Email:upg.farmacia@unmsm.edu.pe

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Dra. Norma Julia Ramos Cevallos, en mi condición de asesora acreditado con el Dictamen N° 00038/FFB-UPG/2024 de la tesis, cuyo título es: **Efecto del aclaramiento renal aumentado en la farmacocinética clínica de vancomicina en pacientes críticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins,** presentado por el Q.F**. Wilder Bolaños Vargas,** para optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **03**% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

Lima, 10 de junio de 2025

UNMSM
Firmado digitalmente por RAMOS CEVALLOS Norma Julia FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 10.06.2025 16:17:46 -05:00

Firma del Asesora _____

Dra. Norma Julia Ramos Cevallos

DNI: 25469870

DEDICATORIA

A mis padres: a Trinidad Bolaños, quien desde el cielo me guía con su ejemplo y amor eterno; y a mi madre Natividad Vargas, por su apoyo incondicional y constante aliento en cada paso de mi vida.

A mis hermanos, Isaías Bolaños y Noé Bolaños, por su compañía, confianza y palabras de ánimo en los momentos más importantes de este camino.

Y, con todo mi corazón, a mis hijos Jhordan Abdiel Bolaños y Jeyli Romina Bolaños, quienes son mi mayor inspiración y la razón más profunda de cada uno de mis esfuerzos. Ustedes dan sentido a mis sueños y fortaleza a mi voluntad.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Norma Ramos Cevallos, mi asesora de tesis, por su orientación académica, compromiso y valiosos aportes que enriquecieron significativamente el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Liz Aliaga, mi tutora durante el residentado, por su guía constante, confianza y por fomentar en mí un alto estándar de responsabilidad profesional y humana.

A mis amigos y compañeros de residencia, por compartir conmigo este exigente, pero enriquecedor camino, por su apoyo, colaboración y por las experiencias que han dejado una huella imborrable en mi formación.

A todos quienes, de una u otra manera, contribuyeron con su tiempo, conocimiento y motivación a la culminación de esta etapa tan importante en mi vida profesional.

Al distinguido Jurado Calificador: Dr. Mario Carhuapoma Y. Dr. César Canales M. Dra. Carmen Peña S. y Dra. Norma Ramos C. MI agradecimiento por la revisión de la presente Tesis.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA viii
AGRADECIMIENTOS ix
ÍNDICE GENERAL x
ÍNDICE DE TABLAS xi
ÍNDICE DE FIGURAS xii
ÍNDICE DE GRÁFICOS xiii
RESUMEN xiv
ABSTRACT xv
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN 1
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO 4
2.1. Antecedentes de investigación 4
2.2. Bases teóricas 8
2.2.1. Farmacodinamia y farmacocinética de la vancomicina 8
2.2.2. Monitorización terapéutica de vancomicina 11
2.2.3. Aclaramiento renal aumentado (ACR) 13
2.2.4. Consideraciones farmacocinéticas de vancomicina en pacientes críticos 15
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA 18
3.1. Tipo de investigación 18
3.2. Diseño metodológico 18
3.4. Unidad de análisis 18
3.5. Población de estudio 19
3.6. Muestra 19
3.7. Criterios de selección 19
3.8. Técnicas o instrumentos de recolección de datos 20
3.9. Procesamiento de la información 24
CAPÍTULO IV. RESULTADOS 26
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN 35
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES 37
RECOMENDACIONES 39
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 40
CAPÍTULO VII. ANEXOS 47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con vancomicina 27

Tabla 2. Modelo logístico multivariado de factores clínicos asociados al aclaramiento renal aumentado 32

Tabla 3. Prueba de Wilcoxon para comparación pareada de parámetros farmacocinéticos antes y después del ajuste de dosis, según presencia de aclaramiento renal aumentado 33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de la vancomicina y el esquema de unión entre vancomicina y un análogo del precursor de la pared celular, DALAA. 8

Figura 2. Curva de concentración de vancomicina vs. Tiempo 12

Figura 3. Mecanismos probables del aclaramiento renal aumentado. 14

Figura 4. Variación farmacocinética de vancomicina en pacientes adultos críticamente enfermos 15

Figura 5. Diagrama de flujo de selección de pacientes, con criterios de inclusión y exclusión. 26

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Prevalencia de aclaramiento renal aumentado en pacientes críticos tratados con vancomicina.....28

Gráfico 2. Impacto del aclaramiento renal aumentado en los niveles séricos de vancomicina 29

Gráfico 3. Relación entre concentración antes y después del ajuste de dosis según aclaramiento renal.....30

Gráfico 4. Comparación del AUC de vancomicina antes y después del ajuste de dosis según aclaramiento renal 30

Gráfico 5. Comparación de la variación porcentual en la dosis diaria de vancomicina entre pacientes con y sin aclaramiento renal aumentado 31

Gráfico 6. Cambio individual en la dosis diaria de vancomicina antes y después del ajuste de dosis 32

Gráfico 7. Comparación de parámetros farmacocinéticos de vancomicina según aclaramiento renal: Violin plots con puntos individuales, valor p y tamaño del efecto 34

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del aclaramiento renal aumentado (ARC) en la farmacocinética clínica de vancomicina en pacientes críticamente enfermos. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico en 139 pacientes adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre octubre de 2022 y diciembre de 2024. Se incluyeron pacientes que recibieron vancomicina intravenosa por más de 48 horas, con monitoreo terapéutico y datos completos de función renal. Los resultados mostraron que el 59 % de los pacientes presentó ARC, definido como un aclaramiento de creatinina (ClCr) >130 mL/min. Este grupo fue significativamente más joven (mediana de 47.5 años) y con mayor peso. A pesar de recibir dosis similares, presentaron concentraciones séricas iniciales significativamente más bajas (6.46 ± 2.51 mg/L vs. 14.18 ± 7.31 mg/L), AUC reducida (307.36 ± 65.38 vs. 538.13 ± 201.60 mg·h/L), mayor aclaramiento (7.03 ± 1.87 vs. 4.19 ± 1.82 L/h) y menor vida media (5.41 ± 1.75 vs. 9.89 ± 5.25 h). El ajuste de dosis mediante modelado bayesiano permitió incrementar en promedio un 70 % la dosis diaria en pacientes con ARC, logrando alcanzar concentraciones terapéuticas. En contraste, los pacientes sin ARC no requirieron cambios significativos. En conclusión, el ARC altera significativamente la farmacocinética de vancomicina, requiriendo ajustes personalizados para garantizar una terapia eficaz y segura.

Palabras clave (DESC): Vancomicina / farmacocinética, aclaramiento renal, enfermedades críticas, unidades de cuidados intensivos, monitoreo terapéutico de fármacos.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effect of augmented renal clearance (ARC) on the clinical pharmacokinetics of vancomycin in critically ill patients. An observational, retrospective, and analytical study was conducted in 139 adult patients admitted to the intensive care unit of the Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins between October 2022 and December 2024. Patients included had received intravenous vancomycin for more than 48 hours, with therapeutic drug monitoring and complete renal function data. The results showed that 59% of the patients presented with ARC, defined as a creatinine clearance (CrCl) >130 mL/min. This group was significantly younger (median age of 47.5 years) and had a higher body weight. Despite receiving similar doses, they exhibited significantly lower initial serum concentrations (6.46 ± 2.51 mg/L vs. 14.18 ± 7.31 mg/L), reduced AUC (307.36 ± 65.38 vs. 538.13 ± 201.60 mg·h/L), increased clearance (7.03 ± 1.87 vs. 4.19 ± 1.82 L/h), and shorter half-life (5.41 ± 1.75 vs. 9.89 ± 5.25 h). Bayesian modeling-based dose adjustment allowed for an average 70% increase in daily vancomycin dosing in ARC patients, achieving therapeutic concentrations. In contrast, patients without ARC did not require significant adjustments. In conclusion, ARC significantly alters the pharmacokinetics of vancomycin, requiring personalized dose adjustments to ensure effective and safe therapy.

Keywords (MeSH): Vancomycin / pharmacokinetics, renal clearance, critical illness, intensive care units, therapeutic drug monitoring.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El uso clínico de vancomicina (VCM) ha aumentado considerablemente en los últimos años, impulsado por el incremento en la incidencia de infecciones causadas por bacterias grampositivas resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) (1). En este contexto, la VCM sigue siendo uno de los antibióticos más utilizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) debido a su eficacia frente a estas infecciones (2). Sin embargo, su efectividad terapéutica depende en gran medida de su farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD), las cuales están fuertemente influenciadas por la función renal, ya que aproximadamente el 90% de la VCM se elimina inalterada por vía renal (3). En pacientes críticos, especialmente aquellos con infecciones graves, se ha observado un fenómeno conocido como aclaramiento renal aumentado (ARC), que consiste en un incremento del aclaramiento de creatinina por encima de los valores normales (>130 ml/min) y que impacta significativamente la eliminación de la VCM (4).

El ARC ha sido descrito en diversas condiciones clínicas que cursan con un estado hipercinético, como sepsis, traumatismos, quemaduras, neutropenia febril, uso de catecolaminas y reanimación con líquidos, entre otros factores que aumentan el flujo sanguíneo renal (5, 6). Se ha reportado que entre el 30% y el 65% de los pacientes ingresados en la UCI presentan ARC, incluso cuando muestran concentraciones séricas normales o bajas de creatinina, lo que refleja la dificultad de detectar esta condición mediante los métodos convencionales de evaluación de la función renal (4). Esta situación problemática tiene implicaciones directas en la eficacia terapéutica de la vancomicina, ya que la reducción en la relación entre el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y la concentración mínima inhibitoria (MIC) se ha asociado con un mayor riesgo de fracaso del tratamiento en infecciones graves como la bacteriemia por MRSA (3,7,8).

Los estudios realizados en Japón revelaron que el 68,8% de los pacientes con neutropenia febril presentaban concentraciones subterapéuticas de vancomicina (<7,0 mg/L), lo que evidenció una eliminación acelerada del fármaco relacionada con el ARC ($p < 0,0001$) (9). En China, se demostró que pacientes que recibían dosis convencionales de vancomicina (1000 mg cada 12 horas) presentaban niveles

inferiores a 10 mg/L, dependiendo del grado de aclaramiento de creatinina (10). De manera similar, investigaciones en Estados Unidos mostraron que el 71% de los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico presentaban un aclaramiento de creatinina medido superior al estimado y concentraciones séricas subterapéuticas, incluso con dosis máximas recomendadas (11). Esta situación condujo al fracaso del tratamiento y en muchos casos, a la mortalidad (12). No obstante, en el contexto latinoamericano, y específicamente en el Perú, no existen estudios publicados que evalúen el impacto del ARC en los parámetros farmacocinéticos de la vancomicina en pacientes críticos, lo cual representa un vacío importante tanto en la práctica clínica como en la evidencia científica.

En la práctica médica peruana, la atención se ha centrado principalmente en la detección y manejo de la lesión renal aguda, relegando el estudio y reconocimiento del ARC como condición clínica relevante. Este enfoque parcial limita la comprensión integral de la función renal y sus implicancias en la farmacocinética de antibióticos como la vancomicina. La falta de dosificación personalizada de este fármaco en pacientes con ARC, junto con la subutilización del monitoreo terapéutico de fármacos (TDM) y la ausencia de guías clínicas locales para el ajuste de dosis, incrementan el riesgo de fracaso terapéutico, eventos adversos, desarrollo de resistencia antimicrobiana y uso ineficiente de los recursos sanitarios. Esta situación pone en evidencia la necesidad urgente de investigar y caracterizar el comportamiento farmacocinético de la vancomicina en pacientes con ARC para optimizar su uso en el entorno hospitalario.

Comprender cómo el ARC afecta la eliminación de vancomicina y sus concentraciones plasmáticas en pacientes críticos permitirá predecir de manera más precisa la exposición al fármaco, posibilitando así un ajuste de dosis individualizado. Esta práctica puede mejorar sustancialmente la eficacia del tratamiento, reducir el riesgo de complicaciones y contribuir a un uso más racional de los antibióticos. La evidencia que se genere podría sustentar la creación de nuevas pautas clínicas y protocolos de TDM que contemplen las condiciones fisiológicas específicas del paciente crítico, fortaleciendo la capacidad resolutiva de las unidades de cuidados intensivos y promoviendo decisiones clínicas más seguras y efectivas.

Además de sus implicaciones clínicas y científicas, esta investigación tiene una clara justificación económica e institucional. La individualización de la dosis de vancomicina basada en parámetros farmacocinéticos específicos de pacientes con ARC contribuiría a reducir los costos asociados a tratamientos ineficaces, hospitalizaciones prolongadas e intervenciones médicas adicionales. Asimismo, optimizar el uso de este antibiótico crítico ayudará a preservar su eficacia a largo plazo, evitando la propagación de cepas resistentes y mejorando la eficiencia general del sistema de salud.

Por tanto, el presente estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo influye el aclaramiento renal aumentado (ARC) en la farmacocinética clínica de la vancomicina en pacientes críticos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos? Responder a esta interrogante permitirá cerrar una importante brecha de conocimiento, orientar mejores prácticas clínicas y contribuir significativamente a la mejora de los resultados en salud de una población altamente vulnerable.

El presente estudio tuvo como objetivo general: Evaluar el efecto del aclaramiento renal aumentado en la farmacocinética clínica de vancomicina en pacientes críticos.

Y como objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de aclaramiento renal aumentado en pacientes críticos tratados con vancomicina.
- Comparar los parámetros farmacocinéticos (dosis diaria, concentración valle y AUC) antes y después del ajuste individualizado de dosis, en pacientes con y sin ACR.
- Identificar la magnitud del cambio en la exposición a vancomicina (dosis, valle, AUC) tras el ajuste de dosis en función del estado del aclaramiento renal.
- Evaluar la significancia estadística de los cambios mediante pruebas pareadas para determinar el impacto clínico del ajuste farmacocinético.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de investigación

Tesfamariam *et al.* (2023), investigadores del Department of Pharmacy de la Uppsala University (Suecia) y de la Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences de la University of Alberta (Canadá), realizaron una revisión sistemática publicada en la revista *Journal of Clinical Medicine*, con el objetivo de evaluar el impacto del aclaramiento renal aumentado (ARC) sobre la farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) de la vancomicina en pacientes críticos. Se incluyeron 21 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, tras una búsqueda bibliográfica en MEDLINE y EMBASE hasta septiembre de 2023. Los resultados mostraron una correlación positiva entre el aclaramiento de creatinina (CrCl >130 mL/min/1,73 m²) y el aclaramiento de vancomicina, lo que se tradujo en concentraciones séricas subterapéuticas y fallos terapéuticos. Además, la edad joven se identificó como un factor contribuyente clave al ARC. El estudio concluyó que se requiere un ajuste ascendente de dosis en pacientes con ARC y propone estrategias preliminares de dosificación para mitigar el riesgo de exposición subóptima al antibiótico (34).

Ishigo *et al.* (2023), investigadores del Department of Pharmacy del Sapporo Medical University Hospital, en colaboración con la Sapporo Medical University School of Medicine y la Hokkaido University of Science (Japón), desarrollaron un estudio retrospectivo publicado en la revista *Journal of Infection and Chemotherapy*. El objetivo fue analizar el efecto del aclaramiento renal aumentado (ARC) sobre el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) de vancomicina en pacientes críticos. El objetivo principal fue determinar la asociación entre las desviaciones del AUC durante las primeras 24 a 48 horas y la presencia de ARC. En total, se incluyeron 141 pacientes con un rango de edad entre 58 y 74 años, de los cuales el 30% eran mujeres y el 25% presentaban ARC. Los resultados mostraron que las desviaciones del AUC fueron significativamente más frecuentes en el grupo con ARC (57,1%) en comparación con el grupo sin ARC ($p < 0,001$). Los análisis multivariados, ajustados por edad y sexo, revelaron que recibir cinco o más dosis de vancomicina antes del monitoreo terapéutico (TDM) se asoció significativamente con desviaciones del AUC (odds ratio: 2,56; IC 95%: 1,01–6,44; $p = 0,047$). Asimismo, un aclaramiento de creatinina (CrCl)

igual o superior a 130 ml/min/1,73 m² también mostró una asociación significativa con desviaciones del AUC (odds ratio: 7,86; IC 95%: 2,91–21,19; p < 0,001) (13).

Wilson *et al.* (2023), investigadores del Saint Luke's Hospital of Kansas City y del Saint Luke's Health System (Estados Unidos), llevaron a cabo un estudio retrospectivo publicado en la revista *Critical Care Medicine*. Su objetivo fue evaluar la capacidad de alcanzar los niveles terapéuticos objetivos de vancomicina en pacientes críticos con aclaramiento renal aumentado (ARC). Se incluyeron 300 pacientes, y se encontró que las puntuaciones más elevadas de ARC se asociaron con una menor probabilidad de alcanzar un nivel mínimo terapéutico inicial de vancomicina (*odds ratio* [OR]: 0,915; p = 0,02). El análisis multivariado reveló que la edad (OR: 1,032; p < 0,001), la creatinina sérica (OR: 7,48; p < 0,001), el aclaramiento de creatinina (OR: 0,990; p < 0,001) y el peso corporal (OR: 1,017; p < 0,001) fueron los principales predictores para lograr concentraciones mínimas adecuadas del fármaco al inicio del tratamiento. Asimismo, se observó que los pacientes con un peso inferior a 90 kilogramos que recibieron vancomicina cada 12 horas tuvieron una tasa significativamente más baja de alcanzar el mínimo terapéutico inicial (40,2%) en comparación con aquellos con peso superior a 90 kilogramos y dosis cada 8 horas (64,4%; p < 0,001). Estos hallazgos destacan la importancia de considerar variables fisiológicas individuales y estrategias de dosificación más intensivas en pacientes con ARC para lograr una exposición adecuada al antibiótico (18).

Sahraei *et al.* (2022), investigadores del Department of Clinical Pharmacy y del Critical Care Quality Improvement Research Center del Loghman Hakim Hospital, pertenecientes a la Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Teherán, Irán), realizaron un ensayo clínico aleatorizado publicado en la revista *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. El estudio tuvo como objetivo evaluar la farmacocinética de la vancomicina en pacientes con aclaramiento renal aumentado (ARC). El estudio incluyó a 56 pacientes hospitalizados, en su mayoría por causas neuroquirúrgicas, donde las infecciones del sistema nervioso central fueron la indicación más frecuente para el inicio del tratamiento con vancomicina. Los participantes fueron asignados en dos grupos: el grupo A recibió vancomicina a razón de 15 mg/kg cada 12 horas, mientras que el grupo B recibió la misma dosis cada 8 horas. Para estimar el aclaramiento renal, se recolectó la orina durante un período de 8 horas. Posteriormente, tras la administración de cuatro dosis, se obtuvieron dos muestras de sangre para medir

las concentraciones máxima y mínima del fármaco. Los resultados indicaron que el aclaramiento de creatinina urinaria fue de 166,94 ± 41,32 ml/min en el grupo A y de 171,78 ± 48,56 ml/min en el grupo B, lo que confirmó la presencia de ARC en ambos grupos. En cuanto al objetivo farmacocinético, el 46,42% de los pacientes del grupo A y el 82,14% del grupo B alcanzaron una relación AUC/CIM mayor de 400 mg·h/L, considerado el umbral óptimo para la eficacia terapéutica de vancomicina. Estos hallazgos sugieren que la administración de vancomicina a una dosis de 15 mg/kg cada 8 horas se asocia con un mayor logro del objetivo farmacocinético en pacientes con aclaramiento renal aumentado (14).

Rice *et al.* (2022), investigadores del Department of Critical Care Medicine del Vanderbilt University Medical Center y del University of Cincinnati Medical Center (Estados Unidos), realizaron un estudio de cohorte retrospectivo publicado en la revista *Critical Care Medicine*. Su objetivo fue evaluar el impacto del aclaramiento renal aumentado (ARC) en la farmacocinética de la vancomicina en pacientes críticos con trauma. La investigación comparó adultos con y sin ARC que recibieron vancomicina durante al menos 48 horas dentro de los 10 días posteriores al ingreso hospitalario. Los resultados mostraron que el 73% de los pacientes con ARC no alcanzaron las concentraciones mínimas terapéuticas de vancomicina, presentando niveles subterapéuticos con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,04$). Además, el análisis identificó que variables como la edad, el índice de masa corporal, la puntuación de gravedad de la lesión (*Injury Severity Score*), el aclaramiento de creatinina y la puntuación ACRTIC se asociaron significativamente con un retraso en la consecución del objetivo terapéutico de vancomicina. Estos hallazgos resaltan la influencia del ARC y de factores clínicos adicionales en la exposición insuficiente al antibiótico en este grupo de pacientes críticamente enfermos (16).

Zhao *et al*. (2022), investigadores del Institute of Antibiotics y del National Clinical Research Center for Aging and Medicine del Huashan Hospital, Fudan University (China), en colaboración con el Shanghai General Hospital, el Shanghai Putuo District People's Hospital y el Zhongshan Hospital, llevaron a cabo un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico, publicado en la revista *Antibiotics (Basel)*. El objetivo fue identificar los factores de riesgo asociados al aclaramiento renal aumentado (ARC) y su relación con los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) de la vancomicina en pacientes críticos adultos**.** Se incluyeron 414 pacientes adultos

sometidos a monitorización terapéutica del fármaco (TDM), de los cuales 88 (21,3%) presentaban ARC antes de iniciar el tratamiento con vancomicina. Los pacientes con ARC mostraron una mayor probabilidad de alcanzar valores subterapéuticos en los índices PK/PD de vancomicina, como la concentración mínima ($p = 0,003$) y la relación entre el AUC_{24h} y la concentración inhibitoria mínima (CIM) ($p < 0,001$). Además, el análisis multivariado identificó varios factores asociados significativamente con la presencia de ARC: sexo masculino (OR = 2,588), edad menor de 50 años (OR = 2,713), sobrepeso (OR = 2,072), ventilación mecánica (OR = 1,785), nutrición enteral (OR = 2,317), porcentaje de neutrófilos (OR = 0,975), y enfermedades cardiovasculares (OR = 0,281). Estos hallazgos subrayan la importancia de identificar tempranamente a los pacientes con riesgo de ARC para optimizar la dosificación de vancomicina en contextos críticos (17).

He *et al.* (2020), investigadores del Department of Pharmacy y del Department of Emergency Intensive Care Unit del Ruijin Hospital, afiliado a la Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, en colaboración con el Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital (China), realizaron un estudio retrospectivo publicado en la revista *Translational Andrology and Urology*. El objetivo fue analizar la farmacocinética y farmacodinamia de la vancomicina en pacientes críticamente enfermos con aclaramiento renal aumentado (ARC). Se analizaron un total de 280 concentraciones plasmáticas de vancomicina, siendo 139 correspondientes al grupo con ARC. Este grupo presentó una mayor proporción de pacientes masculinos (64,7%), una edad promedio de 40 años ($p < 0,05$) y un aclaramiento de creatinina (CLcr) significativamente elevado, con un valor medio de 180,8 ml/min ($p < 0,001$). Bajo dosis diarias comparables, los pacientes con ARC mostraron un aclaramiento total del fármaco más alto y concentraciones séricas mínimas más bajas en comparación con los pacientes sin ARC. Todos los pacientes en la UCI presentaron valores de AUC_{24h} inferiores al umbral terapéutico de 400 μg·h/mL, siendo esta diferencia más pronunciada en el grupo con ARC, que alcanzó un valor promedio de 232,9 μg·h/mL frente a 316,2 μg·h/mL en el grupo sin ARC. Además, se observaron concentraciones mínimas subterapéuticas de vancomicina (<10,0 mg/L) en el 77,7% de los pacientes con ARC y en el 68,8% de aquellos sin ARC, diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (15).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Farmacodinamia y farmacocinética de la vancomicina

La vancomicina es un antibiótico glicopéptido cuya actividad antibacteriana se basa en su capacidad para unirse con alta afinidad al extremo carboxilo terminal de los precursores peptídicos de la pared celular bacteriana, específicamente a la secuencia D-Ala-D-Ala. Esta unión ocurre mediante la formación de cinco enlaces de hidrógeno entre el núcleo aglicónico de vancomicina y el ligando peptídico (como Di-Ac-Lys-D-Ala-D-Ala). Esta interacción impide el acceso de las enzimas responsables de la transglicosilación y transpeptidación, procesos fundamentales para la polimerización y entrecruzamiento del peptidoglicano, debilitando la estructura de la pared celular y provocando la lisis bacteriana, particularmente en bacterias Gram positivas como *Staphylococcus aureus*. Además, la vancomicina forma dímeros por interacción antiparalela "espalda con espalda" entre dos moléculas, lo que estabiliza su unión al ligando y mejora la afinidad (62).

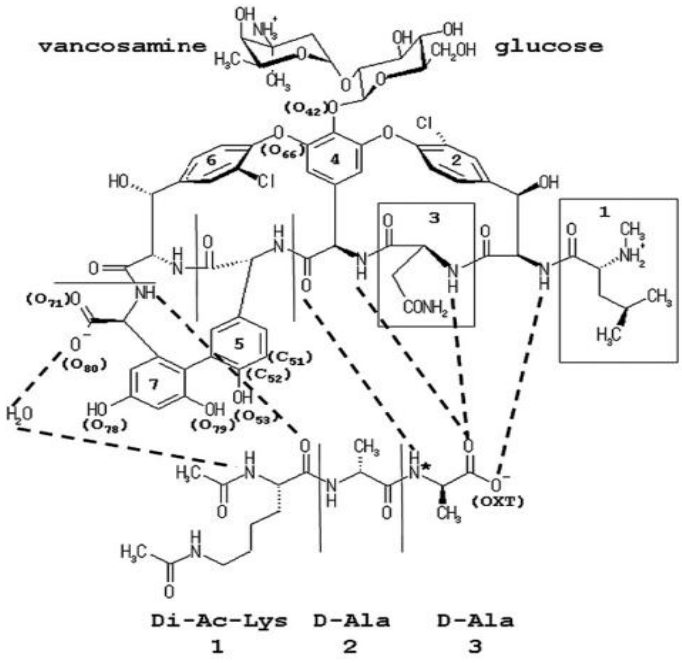


Figura 1. Estructura química de la vancomicina y el esquema de unión entre vancomicina y un análogo del precursor de la pared celular, DALAA.

Fuente: Nitanai Y, et al. J Mol Biol. 2009;385(5):1422-32 (62).

La vancomicina tiene gran tamaño molecular (~1449 Da), cuya estructura le confiere una elevada hidrofília y escasa permeabilidad a membranas biológicas (34). Esta

molécula posee múltiples grupos ionizables, con valores de pKa aproximados de 2.8 y 9.9, lo cual condiciona su comportamiento ácido-base en los distintos compartimentos fisiológicos (26). Debido a su escasa biodisponibilidad oral (≈0%), la vancomicina se administra exclusivamente por vía intravenosa cuando se requiere un efecto sistémico. Su alta solubilidad en agua favorece una distribución predominante en el líquido extracelular, y aproximadamente entre el 30% y 55% de la vancomicina plasmática se encuentra unida a proteínas, principalmente albúmina (39). Este porcentaje de unión proteica puede disminuir significativamente en presencia de hipoalbuminemia, una condición frecuente en pacientes críticos.

En cuanto a su eliminación, la vancomicina se excreta mayoritariamente sin cambios por vía renal mediante filtración glomerular, con tasas de excreción de entre el 80% y el 90%. Su metabolismo es mínimo o nulo, lo que refuerza la necesidad de un ajuste preciso de la dosis en función de la función renal del paciente (38).

Desde el punto de vista farmacocinético, la vancomicina presenta un volumen de distribución (Vd) que varía según el estado clínico del paciente. En individuos no críticos, este valor oscila entre 0.5 y 0.7 L/kg, lo cual representa una distribución acorde al agua corporal total y al compartimento extracelular (27). Sin embargo, en pacientes críticamente enfermos, especialmente aquellos con sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el Vd puede aumentar significativamente hasta 1.2 a 1.5 L/kg, debido a fenómenos como la fuga capilar, la expansión del volumen extracelular y la administración masiva de fluidos (38). Este incremento en la distribución justifica el uso de dosis de carga más elevadas en contextos de enfermedad crítica, con el fin de alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas iniciales adecuadas.

El aclaramiento (Cl) de vancomicina está fuertemente determinado por la función renal del paciente. En adultos con función renal normal, el aclaramiento plasmático se encuentra en el rango de 0.048 a 0.058 L/kg/h (aproximadamente 3–4 L/h en una persona de 70 kg) (28). Estudios poblacionales han demostrado que el aclaramiento de creatinina (CrCl) es un predictor sólido del aclaramiento de vancomicina, empleándose modelos de predicción como $Cl \approx 0.67 \cdot CrCl + 13.45$. En pacientes no críticos, el aclaramiento total corporal suele situarse entre 3 y 6 L/h (40 a 90 mL/min) (34). No

obstante, en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI), el aclaramiento puede presentar una elevada variabilidad interindividual.

En particular, en pacientes con ARC, definido comúnmente como un CrCl superior a 130 mL/min, se ha documentado un incremento del aclaramiento de vancomicina, alcanzando valores superiores a 6–8 L/h (34). Esta condición se asocia con concentraciones subterapéuticas, lo que implica un riesgo de fracaso terapéutico si no se ajusta adecuadamente la posología (38). Por otro lado, la aparición de lesión renal aguda (AKI) o la necesidad de terapias de reemplazo renal continuo (TRRC) pueden disminuir o sustituir por completo la eliminación del fármaco, requiriendo reducciones significativas en la dosis o prolongación de los intervalos de administración. Un estudio en pacientes críticos reportó un aclaramiento promedio de 4.6 L/h, reflejando una población con mezcla de función renal normal, aumentada y disminuida. Debido a esta complejidad, en el entorno de la UCI se recomienda el ajuste individualizado de la dosis basado en estimaciones de la función renal (como la fórmula de Cockcroft–Gault o CrCl medido), aunque estas herramientas tienen limitaciones en este contexto clínico (40).

La vida media terminal (t½) de la vancomicina también depende de la función renal. En adultos con función renal conservada, esta suele ser de 4 a 6 horas. Esta corta vida media se relaciona con su naturaleza hidrofílica y su rápida eliminación renal (41). En pacientes con deterioro severo de la función renal, la t½ puede prolongarse notablemente, alcanzando hasta 7–10 días en estados de anuria, lo que obliga a espaciar los intervalos de dosificación o reducir la dosis significativamente. En pacientes críticos, la vida media puede ser más corta de 4 horas en presencia de ARC, o prolongarse en caso de disfunción renal aguda. Esta variabilidad subraya la importancia del monitoreo terapéutico de vancomicina (TDM) en la población de cuidados intensivos, a fin de garantizar la efectividad antimicrobiana y prevenir toxicidad (42).

En conjunto, la farmacocinética de la vancomicina en pacientes críticamente enfermos se caracteriza por una alta variabilidad interindividual en los parámetros de distribución y eliminación, influenciada por alteraciones fisiopatológicas propias de la enfermedad crítica. Por ello, se hace indispensable el uso de estrategias personalizadas

de dosificación y monitoreo, como la medición de concentraciones plasmáticas (trough y AUC/MIC), para asegurar una terapia eficaz y segura (43).

2.2.2. Monitorización terapéutica de vancomicina

La monitorización terapéutica de medicamentos (TDM, por sus siglas en inglés) es una herramienta clave para optimizar el uso de vancomicina, especialmente en el tratamiento de infecciones graves por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). En la actualidad, la eficacia antimicrobiana de la vancomicina se relaciona de forma más precisa con la razón entre el AUC_{24h} y la concentración mínima inhibitoria (MIC) del patógeno. Las guías internacionales actuales recomiendan un objetivo terapéutico de AUC_{24}/MIC entre 400 y 600 mg·h/L, asumiendo una MIC de 1 mg/L para MRSA, con el propósito de maximizar la eficacia clínica y minimizar la toxicidad renal (26).

Históricamente, el enfoque clínico se basaba en el monitoreo del nivel valle (Cmin) de vancomicina, utilizando concentraciones entre 15 y 20 mg/L como sustituto indirecto del AUC. Este método buscaba garantizar una exposición adecuada, particularmente en infecciones graves como la neumonía nosocomial o la endocarditis (26). Sin embargo, con el avance de la evidencia científica, se ha demostrado que los niveles valle altos no solo incrementan el riesgo de nefrotoxicidad, sino que tampoco predicen de manera confiable si se ha alcanzado el objetivo AUC24/MIC. De hecho, varios estudios han revelado que el monitoreo exclusivo de Cmin frecuentemente sobreestima la exposición real al fármaco, lo que se traduce en una mayor incidencia de daño renal sin un beneficio terapéutico adicional (37).

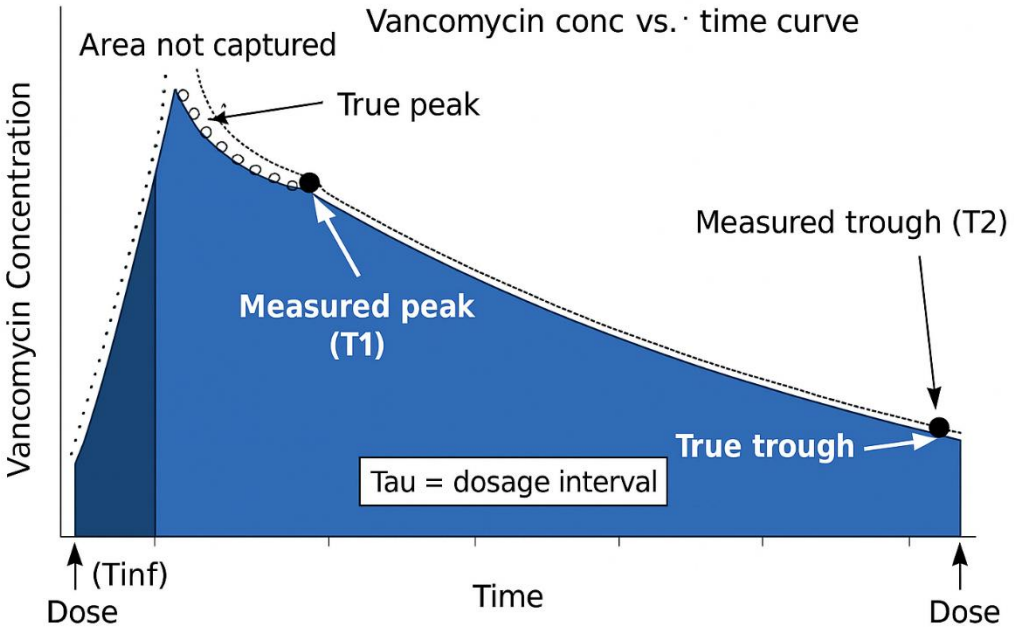


Figura 2. Curva de concentración de vancomicina vs. Tiempo

Fuente: Pai, et al. Adv Drug Deliv Rev. 2014;77:50-7 (63).

Ante estas limitaciones, el paradigma actual se ha desplazado hacia el uso de estrategias basadas en el cálculo directo del AUC. Las guías de consenso, incluyendo las promovidas por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (37), recomiendan enfáticamente la dosificación guiada por AUC, ya sea mediante la medición de dos concentraciones séricas (niveles pico y valle) o mediante herramientas basadas en modelos farmacocinéticos bayesianos. Esta última estrategia permite estimar con mayor precisión la exposición total del fármaco, adaptando la dosificación de manera individualizada según las características farmacocinéticas del paciente.

La aplicación de este enfoque ha demostrado beneficios clínicos importantes. Por ejemplo, un análisis comparativo evidenció que la dosificación guiada por AUC reduce significativamente el riesgo de nefrotoxicidad en comparación con el método basado en niveles valle, sin comprometer la efectividad antibacteriana. En la práctica clínica, el objetivo es mantener la AUC24 entre 400 y 600 mg·h/L. Para infecciones de moderada gravedad, niveles valle entre 10 y 15 mg/L pueden ser aceptables, siempre que se alcance la meta de AUC. Los niveles valle ≥15 mg/L se reservan solo para

situaciones donde se necesita asegurar un AUC/MIC ≥400, como en infecciones causadas por cepas con MIC más elevadas (44).

En resumen, la monitorización de vancomicina ha evolucionado hacia un enfoque más preciso y seguro, en el cual el parámetro AUC/MIC permite optimizar la relación beneficio-riesgo. Este cambio representa una mejora sustancial en la práctica clínica, alineándose con los principios de la medicina personalizada y la farmacocinética clínica aplicada.

2.2.3. Aclaramiento renal aumentado (ACR)

El aclaramiento renal aumentado (ARC, por sus siglas en inglés) es una condición frecuentemente subestimada que afecta la farmacocinética de numerosos fármacos eliminados por vía renal, como la vancomicina (19,20). Se define comúnmente como un aclaramiento de creatinina (CrCl) superior a 130 mL/min/1.73 m², y su prevalencia en pacientes críticamente enfermos oscila entre el 30% y 65%, siendo más frecuente en pacientes jóvenes, sin comorbilidades, y con cuadros de trauma o sepsis (45). En estos pacientes hiperdinámicos, el aumento del gasto cardíaco y de la perfusión renal acelera notablemente la depuración de fármacos, reduciendo su exposición plasmática (21,22).

Desde una perspectiva farmacocinética, el ARC tiene un impacto directo sobre los niveles séricos de vancomicina. Existe una correlación positiva y significativa entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento plasmático de vancomicina (23,24). Esto implica que, frente a una misma dosis estándar, los pacientes con ARC alcanzan concentraciones plasmáticas menores, tanto Cmin como en el AUC_{24h}, lo que conlleva un riesgo elevado de niveles subterapéuticos (25). Incluso en contextos clínicos donde se implementa la monitorización terapéutica de medicamentos, los pacientes con ARC presentan con frecuencia exposiciones subóptimas, requiriendo ajustes agresivos en la dosificación para alcanzar los objetivos farmacodinámicos deseados (46).

El reconocimiento temprano de ARC es esencial para evitar el fracaso terapéutico, especialmente en infecciones graves donde la vancomicina es un antibiótico de elección. Factores como la edad joven, la ausencia de disfunción orgánica y una elevada producción urinaria deben alertar al clínico sobre la posibilidad de ARC. Ante

esta sospecha, la medición directa del CrCl a través de recolección urinaria de 8 a 24 horas resulta más precisa que las fórmulas estimativas en este tipo de pacientes (47).

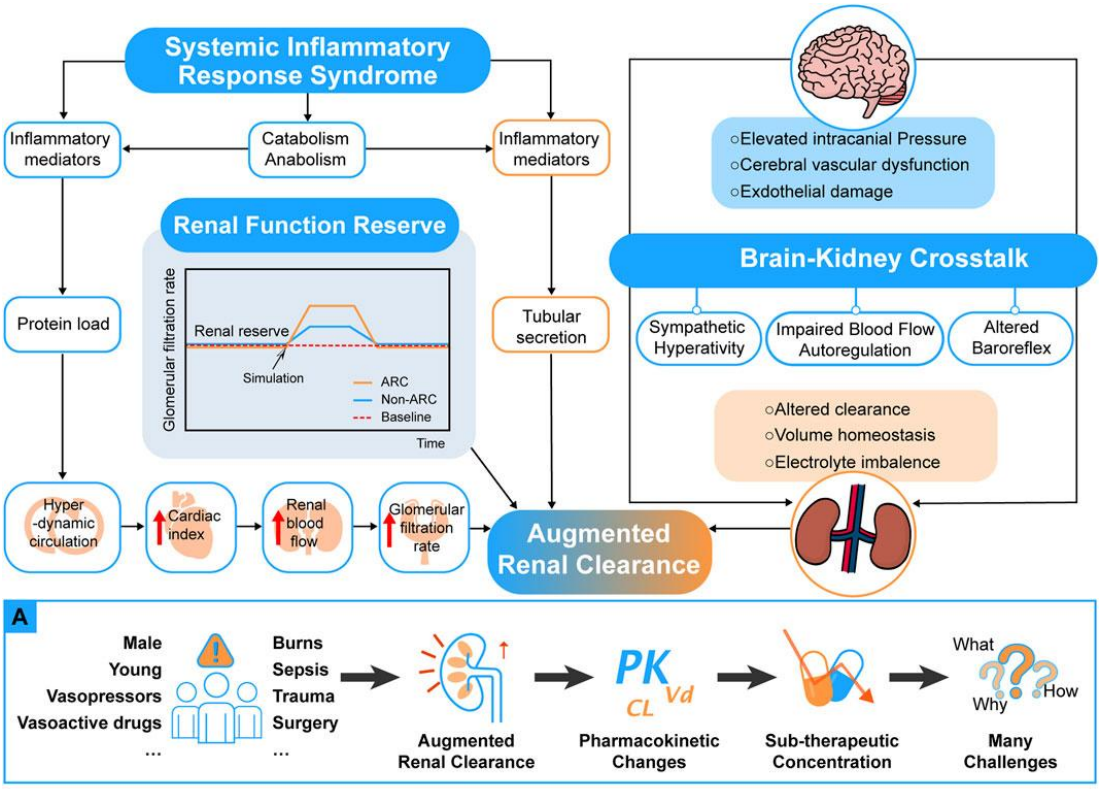


Figura 3. Mecanismos probables del aclaramiento renal aumentado.

Fuente: Luo, et al. Front Pharmacol. 2021;12: 723731 (45).

En cuanto a las estrategias de dosificación, se recomienda adaptar el esquema de administración en función del grado de aclaramiento renal. Para pacientes con CrCl ≥130 mL/min, se ha sugerido el uso de dosis de carga elevadas, entre 20–35 mg/kg por vía intravenosa, seguidas de esquemas de mantenimiento más frecuentes, como 15–20 mg/kg cada 8 horas (34). En algunos casos, se considera incluso la infusión continua como una alternativa eficaz para mantener una exposición estable, especialmente en contextos donde la AUC/MIC ≥400 debe asegurarse de manera sostenida.

Cada régimen debe individualizarse cuidadosamente, considerando la variabilidad farmacocinética del paciente crítico. La monitorización frecuente de los niveles séricos, idealmente mediante estimaciones del AUC a través de modelos bayesianos o curvas de dos puntos, permite realizar ajustes dinámicos que garanticen una exposición terapéutica adecuada, minimizando al mismo tiempo el riesgo de toxicidad (48). En conclusión, la presencia de ARC en la unidad de cuidados intensivos representa un

desafío clínico significativo que requiere un abordaje farmacocinético especializado para asegurar el éxito terapéutico de la vancomicina.

2.2.4. Consideraciones farmacocinéticas de vancomicina en pacientes críticos

Los pacientes críticamente enfermos presentan alteraciones fisiopatológicas profundas que modifican significativamente la farmacocinética (PK) de la vancomicina en comparación con pacientes adultos estables. Estas modificaciones afectan principalmente el Vd, el aclaramiento y la penetración tisular, lo que exige un abordaje terapéutico personalizado para alcanzar concentraciones eficaces sin inducir toxicidad (49).

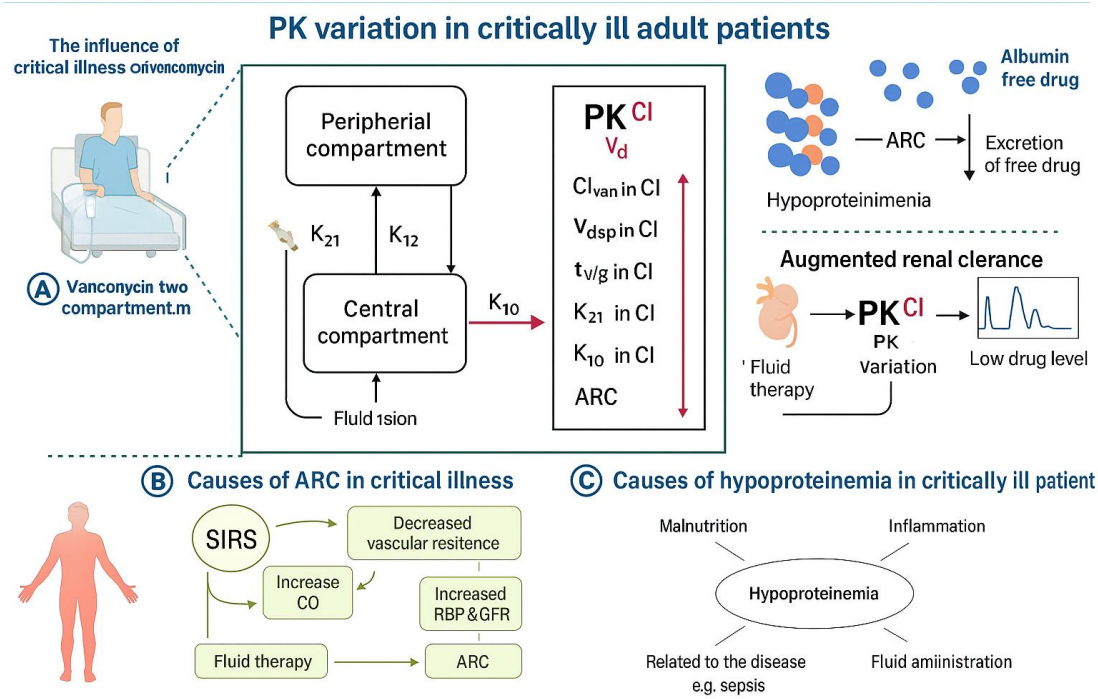


Figura 4. Variación farmacocinética de vancomicina en pacientes adultos críticamente enfermos

Fuente: Adaptado de Alzahrani, et al. Antibiotics. 2023;12(6): 210 (64).

Uno de los cambios más notables es el aumento del Vd. En situaciones clínicas como sepsis, trauma, quemaduras o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, se produce fuga capilar y una administración intensiva de fluidos, lo cual expande de manera importante el espacio extracelular (50). En estos contextos, el Vd de vancomicina

puede alcanzar valores de 1 a 2 L/kg, superando ampliamente el promedio de 0.5–0.7 L/kg observado en pacientes no críticos. Además, la hipoalbuminemia, común en estos cuadros, incrementa la fracción libre del fármaco, potenciando su distribución extravascular. Como consecuencia, las dosis de carga estándar pueden resultar insuficientes, y se requiere un aumento de la dosis inicial para lograr concentraciones plasmáticas terapéuticas adecuadas desde el inicio (51).

El Cl de vancomicina también muestra una alta variabilidad en la población crítica. Durante las fases iniciales de sepsis o en pacientes hiperdinámicos, el gasto cardíaco y la tasa de filtración glomerular aumentan, acelerando la eliminación del fármaco, en lo que se conoce como ARC (34). Sin embargo, esta condición puede evolucionar rápidamente hacia una disminución del aclaramiento debido a hipotensión, nefrotoxicidad inducida por medicamentos, o disfunción orgánica múltiple, derivando en AKI. En estos casos, la vida media del fármaco se prolonga y aumenta el riesgo de acumulación tóxica (52). Así, en una misma estancia en la UCI, un paciente puede requerir ajustes ascendentes y descendentes de la dosis dependiendo del estado hemodinámico y renal, lo que hace que la dosificación sea altamente impredecible sin una monitorización adecuada.

Otro aspecto relevante en pacientes críticos es la implementación de terapias de reemplazo renal continuo (TRRC), como la hemofiltración veno-venosa continua con difusión y filtración (CVVHDF), las cuales pueden contribuir significativamente a la depuración de vancomicina. En algunos casos, más del 75% del aclaramiento total puede deberse a la TRRC, lo que exige dosis de mantenimiento suplementarias y adaptaciones frecuentes según el tipo y la intensidad del soporte renal utilizado (53).

Asimismo, la inflamación sistémica propia de los estados críticos puede modificar la penetración tisular de vancomicina. Por ejemplo, en casos de meningitis con inflamación meníngea activa, la difusión al líquido cefalorraquídeo mejora, lo que puede tener implicancias clínicas importantes (54). No obstante, en general, la vancomicina presenta una distribución limitada hacia compartimentos grasos e intracelulares, lo que restringe su efectividad en infecciones profundas o abscesos si no se alcanza una concentración adecuada en sangre.

Desde el punto de vista clínico, todas estas alteraciones hacen que los esquemas de dosificación estándar sean inadecuados para pacientes en UCI. Por lo tanto, es

fundamental iniciar con dosis de carga elevadas (basadas en el Vd aumentado) y aplicar regímenes de mantenimiento agresivos que se ajusten al aclaramiento individual del paciente. La monitorización terapéutica, preferentemente basada en AUC, debe realizarse con alta frecuencia para adaptar las dosis de forma dinámica. El uso de software bayesiano permite una estimación más precisa de la exposición al fármaco y facilita la individualización del tratamiento (55).

Diversos análisis recientes destacan que no ajustar la dosificación de vancomicina en función de los cambios fisiológicos del paciente crítico se asocia con tasas elevadas de fracaso terapéutico, desarrollo de resistencia bacteriana o toxicidad renal (56). Por tanto, el manejo eficaz de la vancomicina en este grupo de pacientes exige una comprensión integral de los principios de farmacocinética clínica y su aplicación práctica mediante modelos de dosificación adaptados a la realidad fisiopatológica del entorno de cuidados intensivos.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de investigación

El presente estudio es de tipo observacional (57), ya que se basa en la recopilación, observación y análisis de datos clínicos existentes, sin intervención experimental directa sobre los pacientes. Se enfocó en evaluar el efecto del aclaramiento renal aumentado en la farmacocinética clínica de vancomicina en pacientes críticos, a partir de registros clínicos previamente documentados.

3.2. Diseño metodológico

El diseño metodológico corresponde a un estudio de cohorte retrospectivo, descriptivo y analítico (57):

- **Retrospectivo:** La información fue obtenida de historias clínicas digitales de pacientes atendidos entre octubre de 2022 y diciembre de 2024.
- **Descriptivo:** Se caracterizó la población estudiada y se documentaron variables clínicas y farmacocinéticas relacionadas con el tratamiento con vancomicina.
- **Analítico:** Se evaluaron asociaciones entre el ARC y las concentraciones séricas de vancomicina, así como otros parámetros clínicos mediante pruebas estadísticas e inferenciales.

3.3. Nivel de investigación

El nivel de investigación es correlacional (57), ya que busca establecer la relación entre el ARC y los niveles séricos de vancomicina, además de identificar otros factores clínicos asociados mediante análisis multivariado y pruebas de comparación de grupos.

3.4. Unidad de análisis

La unidad de análisis estuvo conformada por los pacientes adultos críticamente enfermos que recibieron tratamiento con vancomicina intravenosa, y contaban con monitoreo terapéutico y evaluación de función renal.

3.5. Población de estudio

La población de estudio estuvo conformada por 237 pacientes críticos hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), que recibieron vancomicina intravenosa entre octubre de 2022 y diciembre de 2024.

3.6. Muestra

La muestra estuvo conformada por 139 pacientes adultos críticamente enfermos que recibieron tratamiento con vancomicina intravenosa por más de 48 horas, y que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. De estos, 84 pacientes presentaban ARC, definido como un ClCr >130 mL/min, calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) (42).

No se utilizó fórmula estadística para el cálculo del tamaño muestral, ya que se optó por un muestreo censal, incluyendo la totalidad de los pacientes disponibles en el periodo de estudio (octubre de 2022 a diciembre de 2024) que cumplían con los criterios de selección y contaban con datos completos en los registros clínicos electrónicos.[33].

Muestreo: Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, debido a la disponibilidad de los pacientes hospitalizados que cumplían con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio, así como a la factibilidad operativa y acceso a los datos clínicos y farmacocinéticos necesarios para la investigación.

3.7. Criterios de selección

3.7.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (≥18 años) hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos.
- Tratamiento con vancomicina intravenosa durante al menos 48 horas.
- Disponibilidad de datos completos de función renal y monitoreo terapéutico de vancomicina (concentraciones séricas).

3.7.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que recibieron terapia antimicrobiana efectiva para bacterias grampositivas por más de 24 horas dentro de las 72 horas previas.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con enfermedad renal crónica sin o con terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal).

3.8. Técnicas o instrumentos de recolección de datos

3.8.1. Técnicas de investigación

La técnica de investigación utilizada fue la observación documental sistemática, dado que los datos fueron obtenidos a partir del análisis de registros clínicos electrónicos existentes, sin interacción directa con los pacientes ni intervención en su tratamiento. Esta técnica permitió recolectar información clínica, farmacológica y de laboratorio registrada de forma rutinaria durante la atención médica en las unidades de cuidados intensivos. La observación se realizó de manera estructurada, siguiendo criterios definidos para asegurar la validez y consistencia de los datos extraídos.

3.8.2. Instrumentos de recolección de datos

El instrumento de investigación empleado fue una ficha estructurada de recolección de datos, elaborada específicamente para este estudio. Su diseño permitió la extracción sistemática, precisa y ordenada de la información relevante contenida en las historias clínicas electrónicas de los pacientes, así como del software especializado PrecisePK, utilizado para el análisis farmacocinético individualizado.

Esta ficha incluyó dos secciones principales de recolección de información:

A. Datos obtenidos de la historia clínica digital:

1. Datos demográficos: Edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC).

2. Indicación de la vancomicina: Sepsis, shock séptico, sepsis más edema cerebral, Neutropenia febril en leucemias, ventriculitis, endocarditis.
3. Datos relacionados con la terapia con vancomicina:
    - Dosis de carga y dosis de mantenimiento.
    - Intervalo de administración.
    - Niveles séricos: concentración valle y pico.
    - Duración total del tratamiento.
4. Parámetros laboratoriales generales:
    - Función renal: creatinina, urea, albumina, aclaramiento estimado de creatinina mediante la fórmula de CG (42).

B. Datos obtenidos del software PrecisePK:

1. Parámetros farmacocinéticos individuales:
    - Volumen de distribución (Vd).
    - Tiempo de vida media (t½).
    - Aclaramiento total (CL).
2. Función renal estimada:
    - Aclaramiento de creatinina (ClCr).
    - Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
3. Monitorización terapéutica inicial:
    - AUC_{0-24} inicial.
    - Dosis recomendada.
    - AUC objetivo.
4. Monitorización terapéutica final (post-ajuste):
    - $AUC_{0–24}$ posterior al ajuste.

- Dosis final recomendada.
- Cumplimiento del rango terapéutico (AUC 400–600 mg·h/L).

La ficha fue desarrollada bajo criterios de relevancia clínica y pertinencia científica, alineada con las recomendaciones internacionales para la optimización de vancomicina en pacientes críticamente enfermos. Para garantizar su validez de contenido, el instrumento fue sometido a un proceso de validación por juicio de expertos, que incluyó a dos médicos especialistas en infectología de la UCI y dos químicos farmacéuticos especialistas. Cada experto evaluó la claridad, coherencia, pertinencia y suficiencia de los ítems incluidos. Las sugerencias fueron integradas para la versión final del instrumento.

3.8.3. Procedimiento

El presente estudio fue desarrollado mediante la revisión retrospectiva de historias clínicas digitales de pacientes adultos críticamente enfermos hospitalizados en la UCI del HNERM entre octubre de 2022 y diciembre de 2024. La recolección y análisis de datos siguió una secuencia estructurada y basada en criterios clínicos definidos previamente.

a. Recopilación de datos demográficos

Se utilizó una ficha estructurada de recolección de datos para extraer información relevante de cada paciente. Esta incluyó variables demográficas como edad, sexo, peso, talla e índice de masa (IMC). Los pacientes con IMC $\geq$ 25 kg/m² fueron clasificados como con sobrepeso, según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Se documentaron los sitios de infección primaria. Se registraron además los hallazgos de laboratorio y el uso de medicación concomitante. Todos los pacientes fueron considerados críticamente enfermos al momento de su ingreso en UCI.

b. Evaluación de ACR

Se identificó la presencia de ARC en los pacientes mediante la estimación del ClCr, utilizando la fórmula de CG (57). Se definió ARC como ClCr >130 mL/min. No se realizó medición directa de depuración urinaria en 24 horas. En todos los casos, se utilizaron los cálculos del software PrecisePK, el cual incorpora variables fisiológicas individuales para estimar la función renal en tiempo real.

c. Administración y muestreo de vancomicina

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento con vancomicina intravenosa por un mínimo de 48 horas. Se documentaron dosis de carga, dosis de mantenimiento, intervalos de administración y duración total de la terapia. La monitorización terapéutica (TDM) se realizó mediante la técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia - ADVIA, con un rango de detección entre 3 y 100 mg/L. Se priorizó la toma de muestras en concentración valle y pico. Los valores fueron comparados con las recomendaciones internacionales, considerando una C_{min} óptima de 10 a 20 mg/L y un $AUC_{0\text{-}24h}$ en el rango terapéutico de 400–600 mg·h/L.

d. Análisis PK/PD

Los parámetros PK/PD individuales se calcularon mediante el software PrecisePK utilizando un enfoque bayesiano basado en modelos monocompartimentales y bicompartimentales, como Rodvold 1988 (58), Goti 2018 (59), Crass 2018 (60), Adane 2015 (61). En dichos modelos, la ClCr se definió como covariable significativa del Cl y la edad como covariable del Vd. Se estimaron los valores de $AUC_{0\text{-}24}$ iniciales y ajustados tras la intervención. Se definieron como subterapéuticos los esquemas con AUC/CIM <400, mientras que el objetivo terapéutico se estableció como AUC/CIM entre 400–600. Los datos permitieron evaluar la exposición al fármaco antes y después del ajuste, evidenciando una necesidad

significativa de modificación de dosis en pacientes con ARC para alcanzar los objetivos PK/PD.

e. Análisis comparativo

Con el propósito de analizar el efecto del ARC sobre los parámetros farmacocinéticos de vancomicina en pacientes críticamente enfermos, la cohorte total del estudio (n = 139) fue segmentada en dos grupos de acuerdo con la función renal estimada. La clasificación se realizó utilizando como punto de corte un ClCr ≥130 mL/min, valor ampliamente reconocido en la literatura científica como indicador de hiperfiltración renal y riesgo potencial de subexposición a determinados antimicrobianos, como la vancomicina. El ClCr fue estimado mediante la fórmula de CG.

- **Grupo 1:** Pacientes con ARC, definidos por ClCr ≥130 mL/min.
- **Grupo 2:** Pacientes sin ACR (ClCr <130 mL/min).

Esta segmentación no solo permitió identificar la prevalencia de ARC en la población crítica tratada con vancomicina, sino que también sirvió como base para establecer comparaciones estructuradas entre ambos subgrupos. La finalidad de esta estrategia fue evaluar diferencias significativas en variables clínicas, de laboratorio, y especialmente en los parámetros farmacocinéticos, como la Cmin, el $AUC_{0–24}$, el Vd, T1/2 y el Cl del fármaco.

Asimismo, esta división fue fundamental para determinar el impacto del ARC en la necesidad de ajustes posológicos empíricos y personalizados, con base en la monitorización terapéutica y el modelado farmacocinético. De esta forma, se estableció una comparación crítica entre la exposición inicial a vancomicina y los cambios posteriores tras el ajuste por método bayesiano, lo que permitió valorar la adecuación de los esquemas terapéuticos en función del estado de filtración renal.

3.9. Procesamiento de la información

Para el análisis estadístico programa estadístico Stata V17. Se consideró nivel significativo un valor de p inferior a 0,05. Se utilizó estadística descriptiva para

caracterizar la muestra, reportando medidas de tendencia central y dispersión según la naturaleza de las variables. Para la comparación entre grupos con y sin ACR, se emplearon pruebas t de *Student* (dosis de vancomicina por día, concentración sérica, AUC, Vd, vida media y *clearance*) y U de Mann-Whitney (edad, peso, talla, IMC, creatinina sérica y ClCr), según la distribución de los datos, y Chi cuadrado para variables categóricas (sexo, indicaciones de vancomicina, presencia o ausencia de ACR). Se aplicó regresión logística multivariada para identificar factores clínicos asociados al ACR, reportando *odds ratios* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Asimismo, se utilizó la prueba de Wilcoxon para comparar parámetros farmacocinéticos antes y después del ajuste de dosis en análisis pareados. El grado de asociación entre variables cuantitativas se evaluó mediante coeficiente de correlación de Pearson.

Asimismo, se calculó el tamaño del efecto (r) para evaluar la magnitud de las diferencias observadas. Los resultados se representaron gráficamente mediante *violin plots* con puntos individuales, *boxplots* y gráficos de líneas pareadas, con el objetivo de mostrar tanto la variabilidad como la distribución individual de los datos.

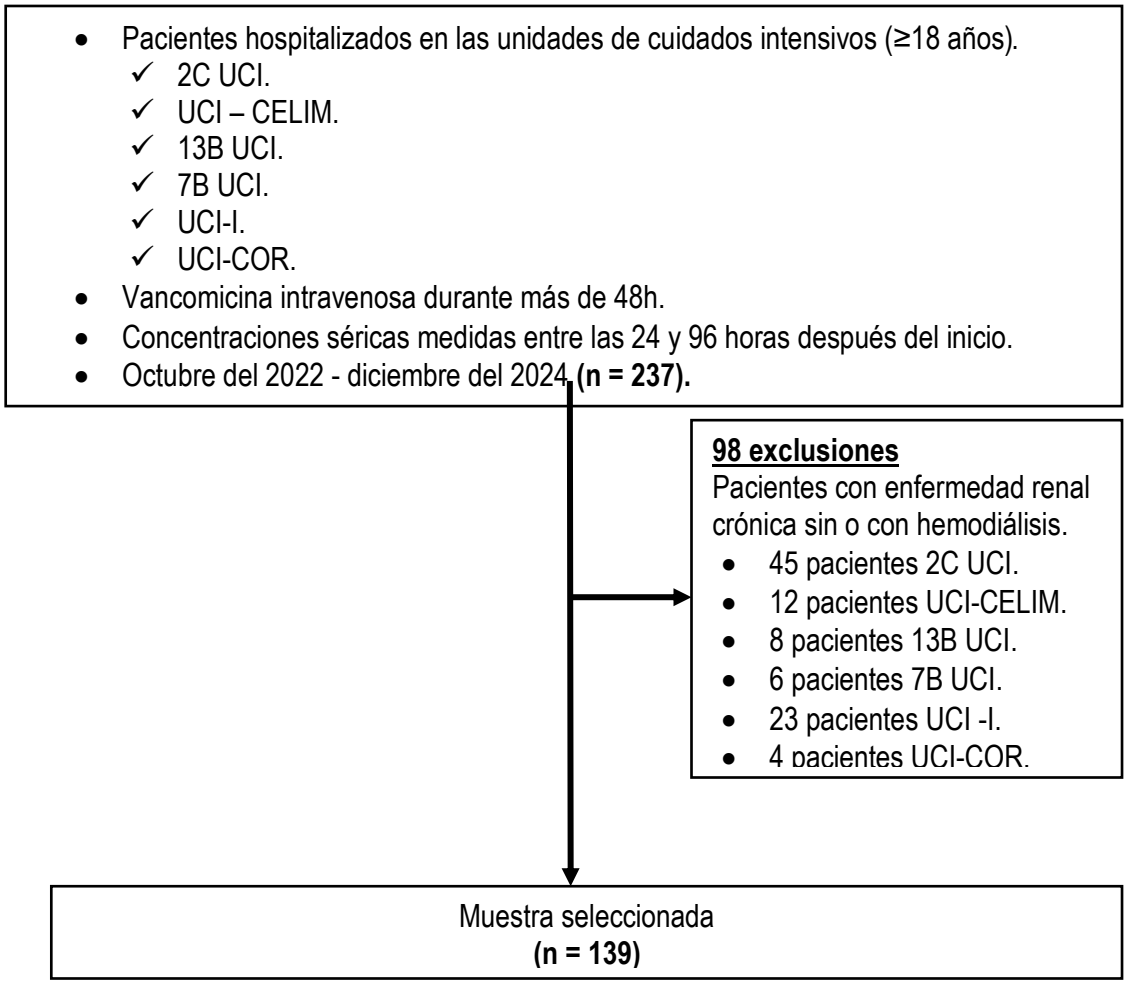
3.10. Aspectos éticos

Este estudio fue desarrollado conforme a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (código: 023-CE-GHNERM-GRPR-ESSALUD-2025). Debido a su carácter retrospectivo y observacional, no se solicitó consentimiento informado. Se garantizó la confidencialidad y el anonimato de los datos en todas las fases del estudio, siguiendo las normativas éticas y legales vigentes.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4.1. Población de pacientes

Figura 5. Diagrama de flujo de selección de pacientes, con criterios de inclusión y exclusión.



En la figura 5, se muestra un diagrama de flujo para la selección de pacientes adultos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos que recibieron vancomicina intravenosa por más de 48 horas, cuyas concentraciones séricas fueron evaluadas entre 24 y 96 horas tras iniciar la terapia. De 237 pacientes inicialmente identificados, se excluyeron 98 por presentar enfermedad renal crónica con o sin hemodiálisis, obteniendo finalmente una muestra seleccionada de 139 pacientes para realizar el estudio desde octubre del 2022 hasta diciembre del 2024.

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con vancomicina

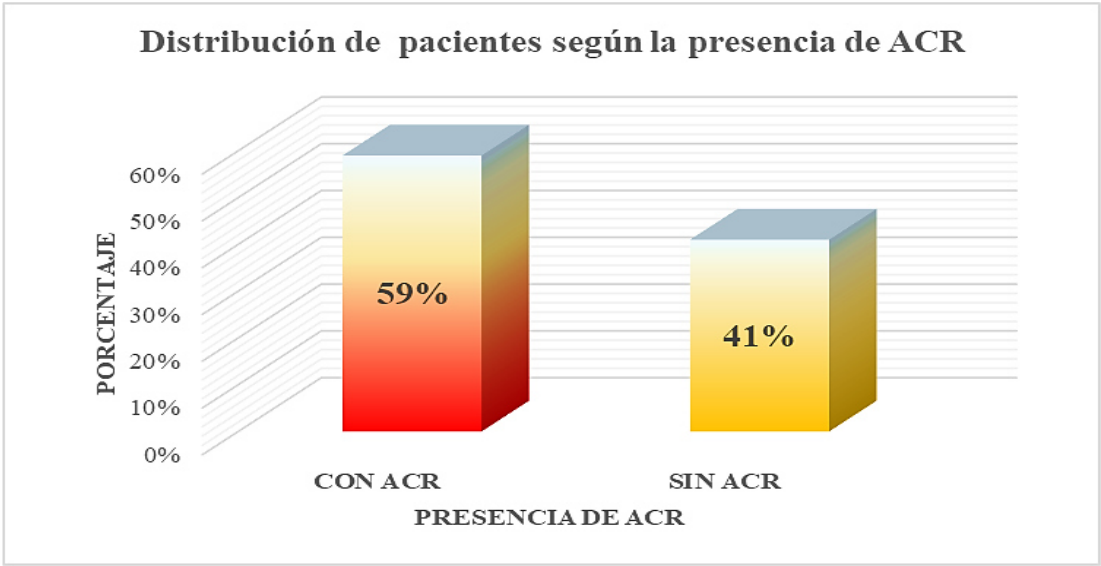
CARACTERÍSTICAS		CON ARC (N=84)	SIN ARC (N=55)	VALOR P
Edad	Años	47.51 (23.9 -)	65.5 (65.28 – 71.27)	0.01
Sexo	Femenino	37 (56.9%)	28 (43.1%)	0.536
	Masculino	47 (63.5%)	27 (36.5%)	0.536
Peso	(kg), mediana [IQR]	70.0 [65.00–80.25]	67.0[60.00–74.50]	0.011
Talla	(cm), mediana [IQR]	168 [160–174]	165 [158–170]	0.1431
índice de masa corporal	mediana [IQR]	25.5 [23.3–28.4]	25.4 [22.6–28.4]	0.5969
Creatinina	(mg/dL), mediana [IQR]	0.45 [0.34–0.55]	0.70 [0.52–0.83]	0.00
ClCr	mL/min, Median (IQR)	152.0 [138.0–171.0]	86.0 [68.0–103.0]	0.00
Vancomicina	(mg/d), (media ± DE)	2000 ± 250	2000 ± 220	-
Concentración sérica inicial de vancomicina in	(mg/L), Media ± DE	6.46 ± 2.51 mg/L	14.18 ± 7.31 mg/L	0.0005
AUC inicial	(mg·h/L), Media ± DE	307.36 ± 65.38 mg·h/L	538.13 ± 201.60 mg·h/L	0.0042
Volumen de distribución	(L) Media ± DE	51.56 ± 10.90 L	51.80 ± 8.90 L	0.892
Tiempo de vida media	(Horas) Media ± DE	5.41 ± 1.75	9.89 ± 5.25	0.0004
Clearance	(L/h) Media ± DE	7.03 ± 1.87	4.19 ± 1.82	0.0078
Indicación	Sepsis	14.3%	21%	
	Shock séptico	16.7%	20%	
	Sepsis + edema cerebral	11.9%	9.1%	
	Neutropenia febril + LMA	6%	0	
	Neutropenia febril + LLA	4.8%	0	
	Otras (Ventriculitis, Endocarditis	4%	3%	
Dosis estimada	(mg/día) Media ± DE	3702.38 ± 871.05	2282.73 ± 788.41	0.0082
Concentración sérica inicial de vancomicina estimada	(mg/L) Media ± DE	14.58 ± 2.96	14.74 ± 2.31	0.725
AUC estimada	(mg·h/L), Media ± DE	517.73 ± 54.38	525.78 ± 38.05	0.321

∗ Pruebas t de Student, U de Mann-Whitney, Chi cuadrado, según tipo de variable y distribución.

La Tabla 1, muestra la cohorte de 139 pacientes críticos tratados con vancomicina, el 59% presentó aclaramiento renal aumentado (ARC), observándose diferencias significativas en múltiples parámetros clínicos y farmacocinéticos respecto al grupo sin ARC. Los pacientes con ARC fueron notablemente más jóvenes (47.5 vs. 65.5 años; p=0.01) y mostraron mayor peso corporal (70.0 vs. 67.0 kg; p=0.011), aunque sin diferencias significativas en talla ni índice de masa corporal. La función renal mostró un contraste marcado: el grupo ARC tuvo una creatinina sérica más baja (0.45

vs. 0.70 mg/dL; p<0.001) y una depuración de creatinina casi duplicada (152 vs. 86 mL/min; p<0.001), confirmando la presencia de hiperfiltración. En cuanto a farmacocinética, ambos grupos recibieron dosis iniciales similares (~2000 mg/día), pero los pacientes con ARC presentaron concentraciones séricas iniciales significativamente menores (6.46 ± 2.51 vs. 14.18 ± 7.31 mg/L; p<0.001) y una AUC inicial reducida (307.36 ± 65.38 vs. 538.13 ± 201.60 mg·h/L; p=0.0042), indicando subexposición temprana. El volumen de distribución fue comparable (≈51 L; p=0.892), pero el tiempo de vida media fue más corto en el grupo ARC (5.41 vs. 9.89 h; p=0.0004) y el aclaramiento total significativamente mayor (7.03 vs. 4.19 L/h; p=0.0078). Las indicaciones clínicas fueron similares en ambos grupos, predominando sepsis y shock séptico. Sin embargo, para alcanzar exposiciones terapéuticas equivalentes, los pacientes con ARC requirieron dosis diarias más altas (3702 ± 871 vs. 2282 ± 788 mg; p=0.0082), logrando finalmente concentraciones y AUC estimadas comparables (14.58 vs. 14.74 mg/L y 517.73 vs. 525.78 mg·h/L, respectivamente).

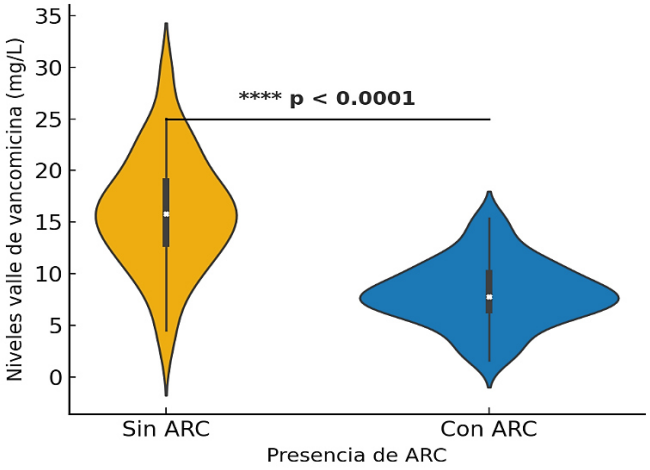
Gráfico 1. Prevalencia de aclaramiento renal aumentado en pacientes críticos tratados con vancomicina



El Gráfico 1 representa la prevalencia de ACR en una cohorte de pacientes críticos tratados con vancomicina. Del total de 139 pacientes evaluados, el 59% (n=82) presentó ACR, mientras que el 41% restante (n=57) no lo presentó. Estos resultados evidencian una alta frecuencia de hiperfiltración renal en esta población, fenómeno

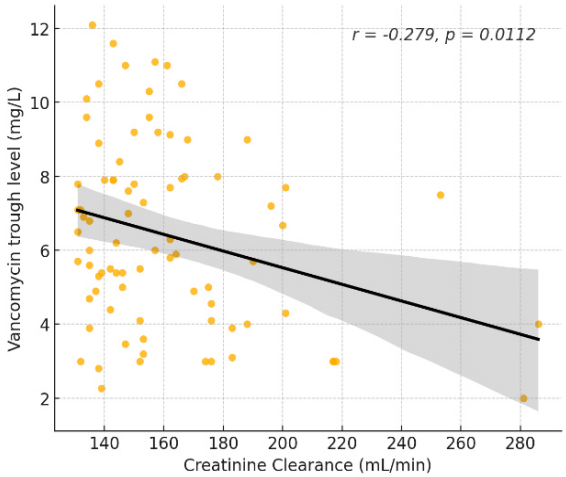
común en pacientes críticamente enfermos debido a factores como el estado hiperdinámico, administración de grandes volúmenes de fluidos y menor edad.

Gráfico 2. Impacto del aclaramiento renal aumentado en los niveles séricos de vancomicina



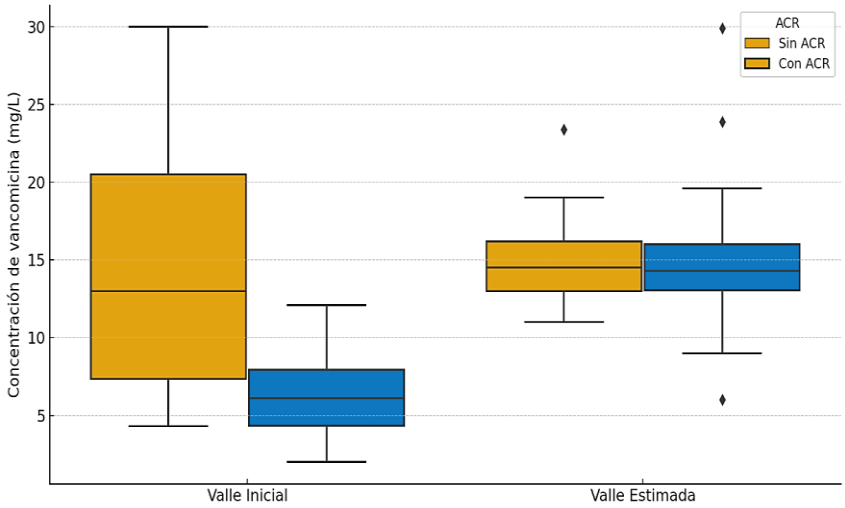
(*) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) según prueba t de Student.

El gráfico 2a, violín plot muestra una diferencia significativa en los niveles valle de vancomicina entre pacientes con y sin ACR. Aquellos con ACR presentan concentraciones considerablemente más bajas (media: 6.4 mg/L) en comparación con los que no lo presentan (media: 14.18 mg/L), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).



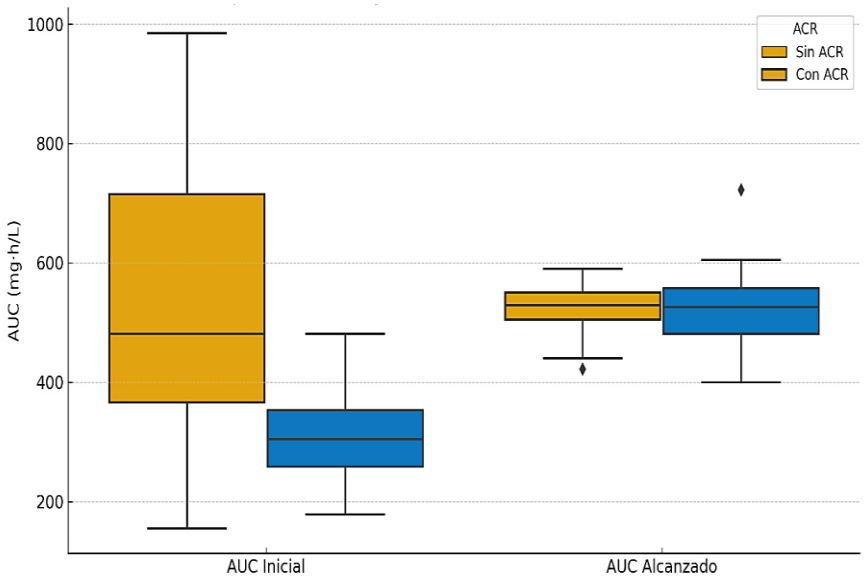
En el grafico 2b de dispersión se observa una correlación negativa moderada ($r = -0.279$, $p = 0.0112$), indicando que, a mayor aclaramiento renal, menor concentración sérica de vancomicina.

Gráfico 3. Relación entre concentración antes y después del ajuste de dosis según aclaramiento renal



El gráfico 3, evidencia que los pacientes con ACR presentan concentraciones valle iniciales significativamente reducidas (mediana: 5.9 mg/L) respecto a los sin ACR (mediana: 12.5 mg/L), lo que representa una disminución del 52.8 %, indicando subexposición. Tras el ajuste de dosis, ambos grupos alcanzan concentraciones valle similares (medianas: 15.2 mg/L con ACR y 15.7 mg/L sin ACR), dentro del rango terapéutico deseado.

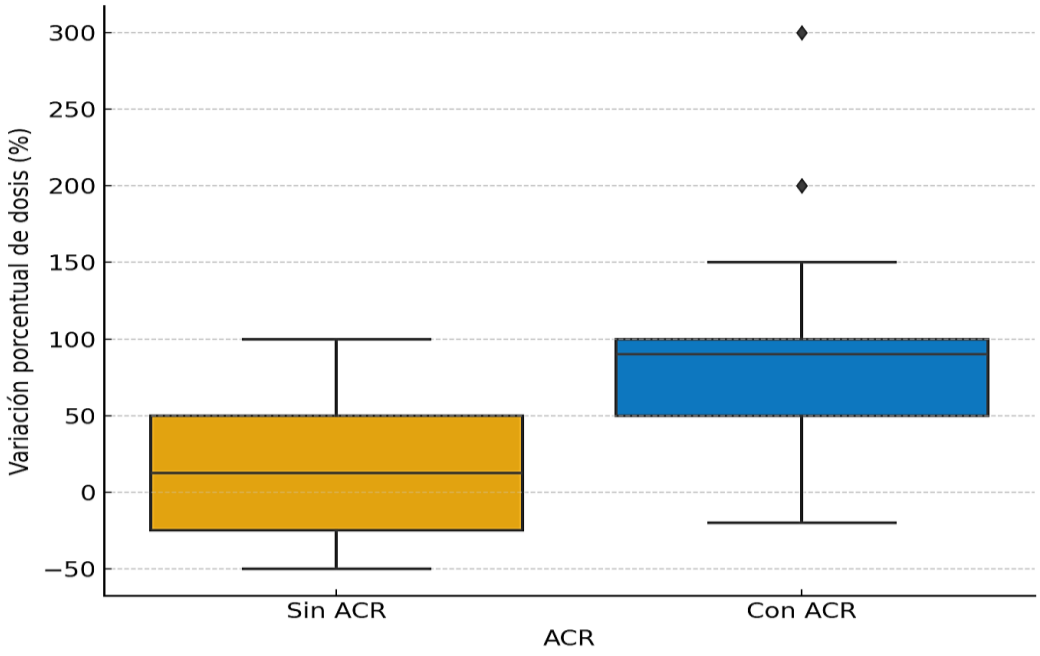
Gráfico 4. Comparación del AUC de vancomicina antes y después del ajuste de dosis según aclaramiento renal



El gráfico 4, muestra que el AUC inicial de vancomicina fue significativamente menor en pacientes con ACR, con una mediana de 318 mg·h/L frente a 480 mg·h/L en

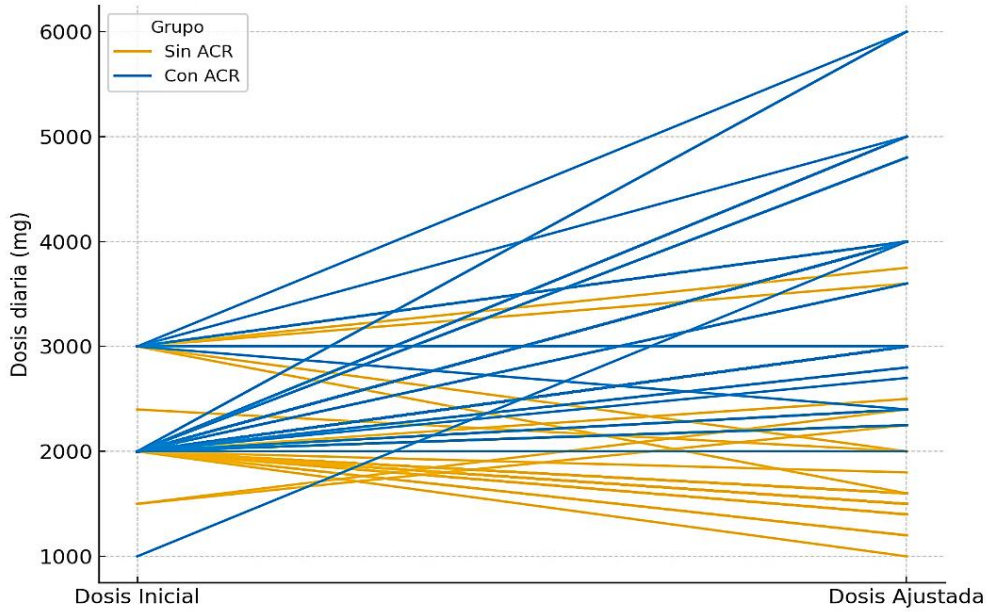
pacientes sin ACR (reducción del 33.7 %), indicando subexposición. Tras el ajuste de dosis, ambos grupos alcanzaron exposiciones similares (mediana: 553 mg·h/L con ACR y 562 mg·h/L sin ACR), dentro del rango terapéutico recomendado (400–600 mg·h/L).

Gráfico 5. Comparación de la variación porcentual en la dosis diaria de vancomicina entre pacientes con y sin aclaramiento renal aumentado



El Gráfico 5, muestra la variación en la dosis diaria de vancomicina tras el ajuste, en pacientes con y sin ACR. En pacientes sin ACR, la mediana de variación fue cercana a 10%, con un rango intercuartílico (RIC) entre -30% y +50%, y valores extremos hasta -50% y +100%. En contraste, los pacientes con ACR presentaron una mediana de variación cercana al 100%, con un RIC entre 50% y 150%, alcanzando valores extremos de hasta +300%. El 90% de los pacientes con ACR requirió aumentos de dosis mayores al 50%, reflejando la necesidad de ajustes más agresivos para alcanzar concentraciones terapéuticas.

Gráfico 6. Cambio individual en la dosis diaria de vancomicina antes y después del ajuste de dosis



El Gráfico 6, ilustra el cambio individual en la dosis diaria de vancomicina antes y después del ajuste, diferenciando entre pacientes con y sin ACR. En el grupo con ACR (líneas azules), se observa un incremento pronunciado en la mayoría de los casos, alcanzando dosis ajustadas de hasta 6000 mg/día, en contraste con dosis iniciales predominantemente entre 2000 y 3000 mg/día. Aproximadamente el 85% de estos pacientes requirió aumentos significativos. En cambio, el grupo sin ACR (líneas amarillas) mostró una tendencia más estable, con ajustes menores o incluso reducciones de dosis, situándose mayoritariamente entre 1500 y 3000 mg/día.

Tabla 2. Modelo logístico multivariado de factores clínicos asociados al aclaramiento renal aumentado

Caracterisitica	OR	IC 95% para OR	Valor p
Edad	0.929	0.90 – 0.96	<0.001*
IMC	0.984	0.89 – 1.08	0.744
Sexo masculino	2.052	0.89 – 4.75	0.093
Shock septico	1.027	0.42 – 2.50	0.953
Hemorragia cerebral	0.521	0.10 – 2.65	0.430
Neutropenia febril	2.409	0.76 – 7.66	0.133

* $p < 0.05$, statistically significant

En la tabla 2, se muestra el análisis multivariado mediante regresión logística, la edad menor fue el único factor significativamente asociado a mayor riesgo de ARC, evidenciando un efecto protector: por cada año adicional, la probabilidad de ARC disminuyó en 7.1% (OR = 0.929; $p < 0.001$) ($p < 0.001$). La neutropenia febril mostró una tendencia, aunque sin significancia estadística. Se empleó el estadístico de Hosmer-Lemeshow para evaluar el ajuste del modelo.

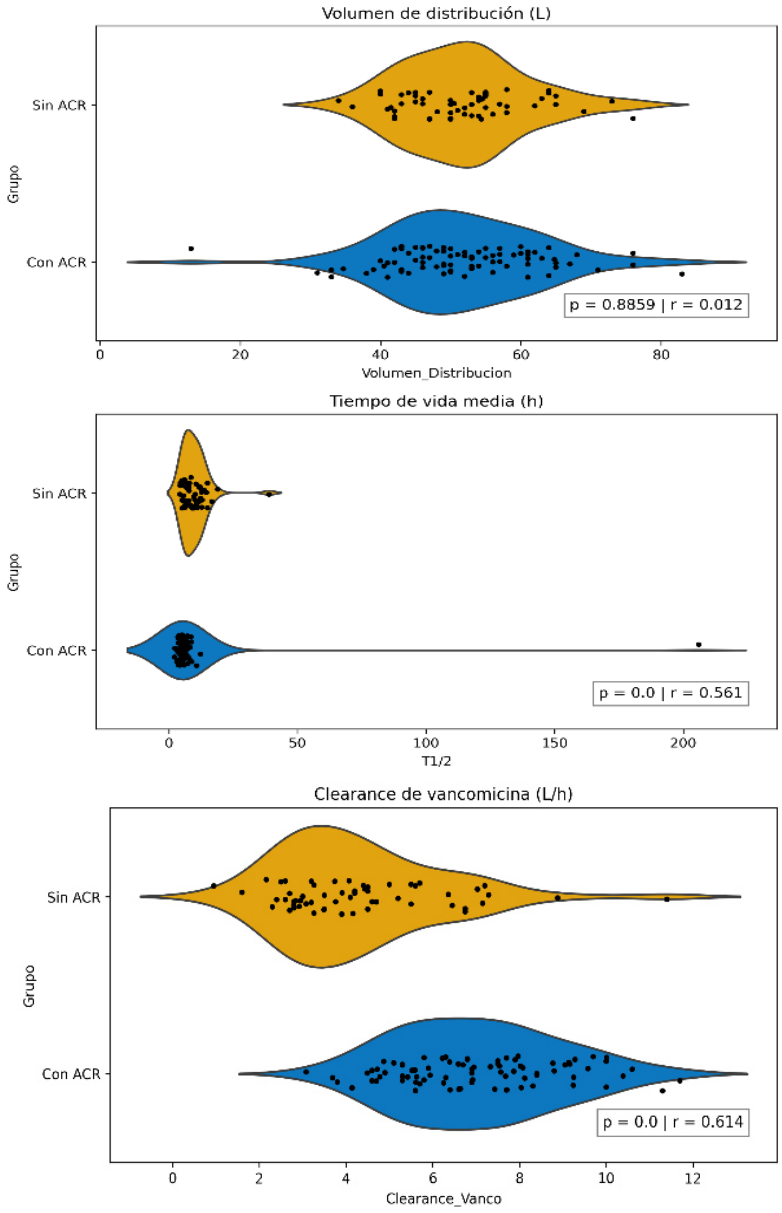
Tabla 3. Prueba de Wilcoxon para comparación pareada de parámetros farmacocinéticos antes y después del ajuste de dosis, según presencia de aclaramiento renal aumentado

Grupo	p (dosis diaria)	P (concentración valle)	P (AUC)
Con ACR	0.0	0.0	0.0
Sin ACR	0.0337	0.4505	0.9049

* $p < 0.05$, statistically significant

En la tabla 3, se observa la prueba de Wilcoxon aplicada a variables pareadas reveló que los pacientes con ACR presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en la dosis diaria, concentración valle y AUC tras el ajuste, lo que evidencia un impacto clínico importante del ajuste farmacocinético. En contraste, en los pacientes sin ACR, solo la dosis diaria mostró una diferencia significativa ($p = 0.0337$), mientras que las concentraciones valle y AUC no variaron significativamente, reflejando una menor necesidad de modificación posológica.

Gráfico 7. Comparación de parámetros farmacocinéticos de vancomicina según aclaramiento renal: Violin plots con puntos individuales, valor p y tamaño del efecto



El gráfico 7, muestra la comparación de tres parámetros farmacocinéticos de vancomicina entre pacientes con y sin ACR: Vd, $T1_{/2}$ y Cl. Se observa que el clearance de vancomicina es significativamente mayor en pacientes con ACR ($p < 0.001$; r = efecto grande), lo que refleja una mayor eliminación del fármaco. Asimismo, el tiempo de vida media es significativamente menor en este grupo ($p < 0.01$), consistente con una depuración acelerada. El Vd no mostró diferencias significativas ($p > 0.05$). Estos hallazgos refuerzan la necesidad de ajustar dosis según el estado del aclaramiento renal.

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

El presente estudio, primero en su tipo realizado en el país, evaluó el impacto del ARC sobre la farmacocinética de vancomicina en pacientes críticos.

Tal como se muestra en la Tabla 1, la prevalencia de ARC fue del 59%, predominando en pacientes jóvenes y con mayor peso corporal, quienes presentaron un aclaramiento de creatinina significativamente más alto (mediana 1250mL/min, $p < 0.001$). Este hallazgo confirma que el ACR es una condición frecuente en pacientes críticamente enfermos, asociada con mayor tasa de filtración glomerular y con un patrón clínico de hiperfiltración, coherente con lo descrito por Zhao *et al.* (2022) y He *et al.* (2020).

En el Gráfico 2, evidencia una diferencia significativa en los niveles valle de vancomicina entre pacientes con y sin ACR (6.46 mg/L vs. 14.18 mg/L, $p < 0.0005$) mientras que el Gráfico 4 muestra que el AUC inicial fue 33.7% menor que el grupo sin ACR (307.36 vs. 538.13 mg·h/L, $p = 0.0042$. Estos resultados demuestran subexposición al antibiótico, incluso con dosis diarias equivalentes (Tabla 1), lo que confirma el efecto clínico directo del ARC sobre la farmacocinética del fármaco, en concordancia con lo reportado por Tesfamariam *et al.* (2023) y He *et al.* (2020), quienes también observaron reducciones significativas del AUC24h en pacientes con aclaramiento renal aumentado. El Gráfico 3 y la Tabla 3 muestran que, tras el ajuste individualizado de dosis mediante modelo bayesiano, los pacientes con ARC alcanzaron concentraciones valle dentro del rango terapéutico (15.2 mg/L), con incrementos promedio del 70 % en la dosis diaria ($p < 0.001$). Este comportamiento concuerda con el ensayo de Sahraei et al. (2022), que demostró que acortar el intervalo de dosificación mejora la probabilidad de alcanzar AUC/CIM > 400 mg·h/L. En nuestro estudio, el ajuste bayesiano permitió igualar la exposición entre grupos (AUC ≈ 550 mg·h/L), evidenciado también en el Gráfico 4, lo cual valida la efectividad del ajuste posológico individualizado.

El Gráfico 7 evidencia que el *clearanc*e total de vancomicina fue 38 % mayor y la vida media 22 % menor en pacientes con ARC ($p < 0.001$ y $p < 0.01$, respectivamente), confirmando que el fenómeno afecta principalmente la fase de eliminación del fármaco, más que su distribución. Este patrón coincide con los hallazgos de Ishigo *et al.* (2023), quienes describen desviaciones significativas del AUC en presencia de

CrCl ≥130 mL/min, y con Rice *et al.* (2022), quienes documentaron niveles subterapéuticos en el 73 % de los pacientes con trauma y ARC.

Por otra parte, la Tabla 2 muestra que la edad fue el único predictor clínico significativo de ARC (OR = 0.929; $p < 0.001$), observándose que, a menor edad, mayor probabilidad de presentar este fenómeno. Este resultado coincide con lo informado por Zhao *et al.* (2022), quienes identificaron la edad < 50 años como un factor de riesgo independiente para ARC (OR = 2.713). Aunque otras variables como sexo y peso mostraron tendencias similares, no alcanzaron significancia estadística, probablemente por el tamaño muestral.

El Gráfico 5 y el Gráfico 6 reflejan el cambio individual y porcentual en la dosis diaria de vancomicina después del ajuste: el 90 % de los pacientes con ARC requirió aumentos superiores al 50 %, mientras que en los pacientes sin ARC las modificaciones fueron mínimas. Este hallazgo resalta la necesidad de monitoreo farmacocinético continuo y ajuste dinámico de dosis en función de la función renal, tal como recomiendan las guías de la IDSA (2020) para manejo basado en AUC/MIC.

Finalmente, la participación del equipo de farmacia clínica fue determinante en la interpretación de parámetros farmacocinéticos y en la aplicación de los ajustes mediante software bayesiano, herramienta que permitió optimizar la dosificación y mejorar la exposición sistémica a vancomicina. Este enfoque, evidenciado en nuestros resultados y reflejado en las Tablas 3 y Gráficos 3–4, demuestra la factibilidad y beneficio clínico de implementar programas de dosificación personalizada en unidades de cuidados intensivos.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

- El aclaramiento renal aumentado ejerce un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de vancomicina en pacientes críticos, generando una mayor eliminación del fármaco, menor vida media y subexposición plasmática. Los pacientes con ARC (ClCr > 130 mL/min; mediana 152 mL/min) presentaron concentraciones valle iniciales notablemente más bajas (6.46 ± 2.51 mg/L) y AUC reducida (307.36 ± 65.38 mg·h/L), en comparación con los pacientes sin ARC (valle: 14.18 ± 7.31 mg/L; AUC: 538.13 ± 201.60 mg·h/L). Estos hallazgos confirman el impacto directo del ACR en la farmacocinética clínica de la vancomicina.

- Se determinó que el 59% de los pacientes críticos tratados con vancomicina presentó ARC, lo que demuestra una alta prevalencia de este fenómeno en unidades de cuidados intensivos. Los pacientes con ARC fueron más jóvenes (: 47.5 años vs. 65.5 años; p = 0.01) y con mayor peso corporal (mediana: 70 kg vs. 67 kg; p = 0.011), y menor creatinina sérica, lo que evidencia una función renal acelerada característica de este grupo

- Al comparar los parámetros farmacocinéticos antes y después del ajuste individualizado de dosis, los pacientes con ACR mostraron incrementos promedios del 70% en la dosis diaria y aumentos significativos tanto los niveles valle ($p < 0.001$) como el AUC ($p < 0.001$), logrando alcanzar los valores terapéuticos recomendados (AUC0400-600 mg.h.L). En el grupo sin ACR, los cambios fueron menores y no significativos, lo que demuestra que el ajuste de dosis tiene mayor impacto en pacientes con ACR.

- Se identificó que el cambio en la exposición a vancomicina fue proporcional al grado de aclaramiento renal. El clearance total fue 38% mayor y la vida media 22% menor en pacientes con ACR, confirmando que la eliminación es la variable más afectada por este fenómeno, mientras que el volumen de distribución permaneció sin diferencias significativas ($p > 0.05$).

- Las pruebas pareadas de Wilcoxon demostraron una significancia estadística robusta ($p < 0.001$) en la comparación de dosis diaria, concentración valle y AUC en pacientes con ACR tras el ajuste farmacocinético, verificando el impacto clínico positivo del ajuste basado en modelos bayesianos. Esta evidencia respalda la necesidad de incorporar la monitorización farmacocinética personalizada como estándar en la dosificación de vancomicina en pacientes críticos.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda calcular el aclaramiento de creatinina (ClCr) al ingreso y durante la estancia en UCI, especialmente en pacientes jóvenes o con bajo nivel de creatinina sérica, a fin de identificar oportunamente la presencia de ARC y prevenir subexposición a vancomicina.
- Dado que los pacientes con ARC presentan concentraciones valle y AUC significativamente más bajas con dosis estándar, se sugiere iniciar con esquemas de dosis aumentadas en este subgrupo, priorizando un enfoque basado en peso, función renal y volumen de distribución estimado.
- Se recomienda establecer protocolos institucionales de TDM temprana para vancomicina, con determinación de niveles valle y cálculo de AUC por métodos bayesianos, para optimizar la dosificación de manera individualizada en función de la farmacocinética del paciente.
- El uso de software farmacocinético especializado permite estimar con precisión parámetros clave como aclaramiento, volumen de distribución y AUC, lo cual es esencial en pacientes con ARC, donde la cinética del fármaco se ve alterada sustancialmente.
- Se sugiere incluir en los programas de educación médica continua y farmacia clínica la capacitación en identificación del ARC y ajuste de antibióticos como vancomicina, para mejorar los desenlaces clínicos y evitar fallos terapéuticos por subdosificación.

CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnston MM, Huang V, Hall ST, Buckley MS, Bikin D, Barletta JF. Optimizing outcomes using vancomycin therapeutic drug monitoring in patients with MRSA bacteremia: trough concentrations or area under the curve? Diagn Microbiol Infect Dis [Internet]. 2021; 101 (2): 115442. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115442.
2. Claus BOM, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. J Crit Care [Internet]. 2013; 28 (5): 695–700. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.03.003
3. Song K-H, Kim HB, Kim H-S, Lee MJ, Jung Y, Kim G, et al. Impact of area under the concentration–time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2015; 46 (6): 689–95. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.09.010
4. Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. Pharmacotherapy. 2015; 35 (11): 1063-75. doi: 10.1002/phar.1653
5. Shi AX, Qu Q, Zhuang HH, Teng XQ, Xu WX, Liu YP, Xiao YW, Qu J. Individualized antibiotic dosage regimens for patients with augmented renal clearance. Front Pharmacol. 2023; 14: 1137975. doi: 10.3389/fphar.2023.1137975.
6. Jeffres MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. Drugs. 2017; 77(11): 1143-1154. doi: 10.1007/s40265-017-0764-7.
7. Šíma M, Hartinger J, Cikánková T, Slanař O. Importance of vancomycin loading doses in intermittent infusion regimens. J Infect Chemother. 2018; 24(4): 247-250. doi: 10.1016/j.jiac.2017.11.002.
8. Cook AM, Hatton-Kolpek J. Augmented Renal Clearance. Pharmacotherapy. 2019; 39(3): 346-354. doi: 10.1002/phar.2231.
9. Hirai K, Ishii H, Shimoshikiryo T, Shimomura T, Tsuji D, Inoue K, Kadoiri T, Itoh K. Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin. Ther Drug Monit. 2016; 38(6): 706-710. doi: 10.1097/FTD.0000000000000346.
10. Chu Y, Luo Y, Qu L, Zhao C, Jiang M. Application of vancomycin in patients with varying renal function, especially those with augmented renal clearance. Pharm Biol. 2016; 54(12): 2802-2806. doi: 10.1080/13880209.2016.1183684.

11. Morbitzer KA, Rhoney DH, Dehne KA, Jordan JD. Enhanced renal clearance and impact on vancomycin pharmacokinetic parameters in patients with hemorrhagic stroke. J Intensive Care. 2019; 7:51. doi: 10.1186/s40560-019-0408-y
12. Pata RK, Bastola C, Nway N, Patel MJ, Adhikari S. Augmented Renal Clearance in a Case of Sepsis Leading to Vancomycin Failure Despite Increasing Dose As per the Estimated Glomerular Filtration Rate. Cureus. 202; 13(3): e14183. doi: 10.7759/cureus.
13. Ishigo T, Ibe Y, Fujii S, Kazuma S, Aigami T, Kashiwagi Y, et al. Effect of renal clearance on vancomycin area under the concentration–time curve deviations in critically ill patients. J Infect Chemother [Internet]. 2023; 29(8): 769–77 Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2023.04.018
14. Sahraei Z, Saffaei A, Alavi Darazam I, Salamzadeh J, Shabani M, Shokouhi S, et al. Evaluation of vancomycin pharmacokinetics in patients with augmented renal clearances: A randomized clinical trial. Front Pharmacol [Internet]. 2022; 13. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.1041152
15. He J, Yang Z-T, Qian X, Zhao B, Mao E-Q, Chen E-Z, et al. A higher dose of vancomycin is needed in critically ill patients with augmented renal clearance. Transl Androl Urol [Internet]. 2020; 9(5): 2166–71. Disponible en: https://tau.amegroups.org/article/view/53551/html
16. Rice T, Droege C, Droege M, Mueller E, Ernst N, Liao S, et al. 1551: The impact of augmented renal clearance on vancomycin therapy in critically ill trauma patients. Crit Care Med [Internet]. 2022; 50(1): 779–779. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000812528.71914.cf
17. Zhao J, Fan Y, Yang M, Liang X, Wu J, Chen Y, et al. Association between augmented renal clearance and inadequate vancomycin pharmacokinetic/pharmacodynamic targets in Chinese adult patients: A prospective observational study. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2022; 11(7): 837. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11070837
18. Wilson S, Holmes A, Aragon L, Bennett N, Barnes T, Benedict LA. 8: Achieving targeted vancomycin levels in augmented renal clearance. Crit Care Med [Internet]. 2023; 51(1): 4–4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000905908.91957.39
19. Udy AA, Jarrett P, Stuart J, Lassig-Smith M, Starr T, Dunlop R, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. Crit Care [Internet]. 2014; 18(6). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0657-z
20. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented renal clearance in critically ill patients: A systematic review. Clin Pharmacokinet

[Internet]. 2018; 57(9): 1107–21. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s40262-018-0636-7

21. Baptista L, Moura I, Silva CM, Baptista JP. What is new in augmented renal clearance in septic patients? Curr Infect Dis Rep [Internet]. 2023; 25(11): 255–72. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s11908-023-00816-6
22. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021; 47(11): 1181–1247.
23. Dequin P-F, Aubron C, Faure H, Garot D, Guillot M, Hamzaoui O, et al. The place of new antibiotics for Gram-negative bacterial infections in intensive care: report of a consensus conference. Ann Intensive Care [Internet]. 2023; 13(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13613-023-01155-4
24. Loirat P, Rohan J, Baillet A, Beaufils F, David R, Chapman A. Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effect on the pharmacokinetics of tobramycin. N Engl J Med [Internet]. 1978; 299(17): 915–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1056/nejm197810262991703
25. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Hollingworth AK, Sucher JF, Ali-Osman FR, et al. The importance of empiric antibiotic dosing in critically ill trauma patients: Are we under-dosing based on augmented renal clearance and inaccurate renal clearance estimates? J Trauma Acute Care Surg [Internet]. 2016; 81(6): 1115–21. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/ta.0000000000001211
26. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. Clin Infect Dis [Internet]. 2006;42(1): S35–9. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement_1/S35/275535
27. Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PKPD model: A step toward model-based dose optimization. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2011; 55(10): 4619–30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1128/aac.00182-11
28. Ruiz S, Minville V, Asehnoune K, Virtos M, Georges B, Fourcade O, et al. Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission. Ann Intensive Care [Internet]. 2015; 5(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13613-015-0090-8
29. Painter JR. Critical care in the surgical global period. Chest [Internet]. 2013; 143(3): 851–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0359
30. Kang J-S, Lee M-H. Overview of therapeutic drug monitoring. Korean J Intern Med [Internet]. 2009; 24(1): 1. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.1

31. Zierle-Ghosh A, Jan A. Physiology, body mass index. StatPearls Publishing; 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535456/
32. Shahbaz H, Gupta M. Creatinine Clearance. 2024 [cited 2024 Mar 24]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31334948/
33. Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. Salud en Tabasco [Internet]. 2005; 11(1–2):3 33–8. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48711206
34. Tesfamariam NS, Aboelezz A, Mahmoud SH. The Impact of Augmented Renal Clearance on Vancomycin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Critically Ill Patients. J Clin Med. 2024; 13(8): 2317. doi: 10.3390/jcm13082317.
35. Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. Pharmacotherapy. 2007; 27(4): 481-93. doi: 10.1592/phco.27.4.481.
36. Mas-Morey P, Ballesteros-Fernández A, Sanmartin-Mestre E, Valle M. Impact of clinical pharmacist intervention on antimicrobial use in a small 164-bed hospital. Eur J Hosp Pharm. 2018; 25(1): e46-e51. doi: 10.1136/ejhpharm-2017-001307.
37. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis. 2020; 71(6):1361–1374. doi:10.1093/cid/ciz948.
38. Roberts JA, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. Lancet Infect Dis. 2014;14(6):498–509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
39. Pai MP, Derstine BA, Lichty M, Ross BE, Sullivan JA, Su GL, et al. Relationships of vancomycin pharmacokinetics to body size and composition using a novel pharmacomorphomic approach based on medical imaging. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2017;61(11). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01402-17
40. Tanaka R. Pharmacokinetic variability and significance of therapeutic drug monitoring for broad-spectrum antimicrobials in critically ill patients. J Pharm Health Care Sci. 2025; 11(1): 21. doi: 10.1186/s40780-025-00425-6.

41. Ghasemiyeh P, Vazin A, Zand F, Haem E, Karimzadeh I, Azadi A, et al. Pharmacokinetic assessment of vancomycin in critically ill patients and nephrotoxicity prediction using individualized pharmacokinetic parameters. Front Pharmacol [Internet]. 2022; 13: 912202. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.912202

42. Amador JS, Vega Á, Araos P, Quiñones LA, Amador CA. A successful experience of individualized vancomycin dosing in critically ill patients by using a loading dose and maintenance dose. Pharmaceuticals (Basel) [Internet]. 2025; 18(5). Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/ph18050677

43. Pongchaidecha M, Changpradub D, Bannalung K, Seejuntra K, Thongmee S, Unnual A, et al. Vancomycin area under the curve and pharmacokinetic parameters during the first 24 hours of treatment in critically ill patients using Bayesian forecasting. Infect Chemother [Internet]. 2020; 52(4): 573–82. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3947/ic.2020.52.4.573

44. Chen M, Lee C, Gnyra M, Wong M. Vancomycin area under the curve/minimum inhibitory concentration and trough level concordance-evaluation on an urban health unit. Ther Adv Infect Dis. 2022; 9: 20499361221140368. doi: 10.1177/20499361221140368.

45. Luo Y, Wang Y, Ma Y, Wang P, Zhong J, Chu Y. Augmented renal clearance: What have we known and what will we do? Front Pharmacol [Internet]. 2021;12: 723731. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.723731

46. Sun L, Sun Y. Augmented renal clearance in neurosurgical patients receiving vancomycin: Limited prognostic value for the duration of hospitalization, treatment course, fever, and changes in the CSF test and CRP. Int J Clin Pharmacol Ther. 2025; 30. doi: 10.5414/CP204743.

47. Saad MO, Mohamed A, Mohamed Ibrahim MI. Abbreviated Urine Collection Compared With 24-Hour Urine Collection for Measuring Creatinine Clearance in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review. Ann Pharmacother. 2025; 59(1): 61-70. doi: 10.1177/10600280241241820.

48. Alnezary FS, Almutairi MS, Gonzales-Luna AJ, Thabit AK. The significance of Bayesian pharmacokinetics in dosing for critically ill patients: A primer for clinicians using vancomycin as an example. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2023; 12(9). Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12091441

49. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic

variability: A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2005; 44(10): 1009–34. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200544100-00002

50. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. 2014; 77:3–11. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.006

51. Revilla N, Martín-Suárez A, Pérez MP, González FM, Fernández de Gatta Mdel M. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. Br J Clin Pharmacol. 2010; 70(2) :201-12. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03679.x.

52. Kan WC, Chen YC, Wu VC, Shiao CC. Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review from Pathophysiology to Clinical Application. Int J Mol Sci. 2022; 23(4): 2052. doi: 10.3390/ijms23042052.

53. Omrani AS, Mously A, Cabaluna MP, Kawas J, Albarrak MM, Alfahad WA. Vancomycin therapy in critically ill patients on continuous renal replacement therapy; are we doing enough? Saudi Pharm J. 2015; 23(3): 327-9. doi: 10.1016/j.jsps.2014.08.005.

54. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. Clin Microbiol Rev. 2010; 23(4): 858-83. doi: 10.1128/CMR.00007-10.

55. Póvoa P, Moniz P, Pereira JG, Coelho L. Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients. Microorganisms. 2021; 9(7):1401. doi: 10.3390/microorganisms9071401.

56. Roger C. Understanding antimicrobial pharmacokinetics in critically ill patients to optimize antimicrobial therapy: A narrative review. J Intensive Med [Internet]. 2024; 4(3): 287–98. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jointm.2023.12.007

57. Hernández-Sampieri R, Mendoza C. *Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta* [Internet]. Ciudad de México: McGraw Hill Education; 2018 [citado 2025 Jun 5]. Disponible en: https://doi.org/10.22201/fesc.20072236e.2019.10.18.6

58. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, Riff LJ. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32(6): 848-52. doi: 10.1128/AAC.32.6.848.

59. Goti V, Chaturvedula A, Fossler MJ, Mok S, Jacob JT. Hospitalized Patients With and Without Hemodialysis Have Markedly Different Vancomycin Pharmacokinetics: A Population Pharmacokinetic Model-Based Analysis. Ther Drug Monit. 2018; 40(2): 212-221. doi: 10.1097/FTD.0000000000000490.

60. Crass RL, Dunn R, Hong J, Krop LC, Pai MP. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. J Antimicrob Chemother. 2018; 73(11): 3081-3086. doi: 10.1093/jac/dky310.

61. Adane ED, Herald M, Koura F. Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed Staphylococcus aureus infections. Pharmacotherapy. 2015; 35(2): 127-39. doi: 10.1002/phar.1531.

62. Nitanai Y, Kikuchi T, Kakoi K, Hanamaki S, Fujisawa I, Aoki K. Crystal structures of the complexes between vancomycin and cell-wall precursor analogs. J Mol Biol. 2009 Feb 6;385(5):1422-32. doi: 10.1016/j.jmb.2008.10.026.

63. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. Adv Drug Deliv Rev. 2014;77:50-7. doi: 10.1016/j.addr.2014.05.016

64. Alzahrani AM, Naeem A, AlAzmi A, Hakami AY, Karim S, Ali AS, et al. Altered pharmacokinetics parameters of vancomycin in patients with hematological malignancy with febrile neutropenia, a Bayesian software estimation. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2023;12(6). Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12060979

CAPÍTULO VII. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos

DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA									
ÍTEM 1: CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE									
Cod		Sexo		Edad		Talla		IMC	
ÍTEM 2: COMORBILIDADES									
DM1		DM2		EHC		EPOC.		HTA	
ERC		Cáncer		IC		AR		Otro	
ITEM 3: DIAGNÓSTICO									
Shock Séptico		ACV		Quemaduras		SDRA		Otro	
Aislamiento microbiológico:									
ÍTEM 4: ASPECTOS DE VANCOMICINA									
DC		DM		DV		DP		DT	
ÍTEM 5: LABORATORIO									
ALB			CrS			UREA			
ÍTEM 7: MEDICAMENTOS CONCOMITANTES									
DIU		VD		AO		NTG		IECA/ARA	

DATOS DEL SOFWARE PRECISEPK											
ÍTEM 8: FUNCIÓN RENAL ESTIMADA											
CrCL						eGFR					
ÍTEM9: MODELO POBLACIONAL											
T1/2		VD		CL		AUC					
ÍTEM 10: FARMACOCINÉTICA DEL PACIENTE											
T1/2		VD		CL		AUC					
ÍTEM 11: PREDICCIÓN BAYESIANA DE DOSIFICACIÓN INICIAL											
Valle		Pico		Intervalo		Hora de infusión		AUC			
ÍTEM 12: PREDICCIÓN BAYESIANA DE DOSIFICACIÓN CONTROL											
Valle		Pico		Intervalo		Hora de infusión		AUC			

Leyenda: Leyenda: Cod: código; IMC: índice de masa corporal; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EHC: enfermedad hepática crónica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardiaca; AR: artritis reumatoide; ACV: accidente cerebrovascular; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; DC dosis de carga; DM dosis de mantenimiento; DT duración del tratamiento; DV dosaje valle; DP dosaje pico; ALB: albumina; Cr: creatinina sérica; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; DIU: diuréticos; VD: vasodilatadores; AO agentes osmóticos; NTG nitroglicerina; IECA/ARA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonista del receptor de angiotensina; CrCl: aclaramiento de creatinina; t1/2: tiempo de vida media; VD: volumen de distribución; CL cleareance; AUC: área bajo la curva.

Base de datos

A	B	C	D	E	F	G	H	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC
											PRECISEPK												
													PK del paciente				VANCOMICINA						
N°	SERVICI	SEX	EDA	PESO	TALLA	IMC	INDICACIÓN	mg/kg/d	Dos Valle	CREATINI	Modelo Pob	AUC inic	VD	T1/2	CL	ClCr	Dosis predecida				mg/kg/	CONTROL	
																	Cada 12h	Cada 8h	Cda 6h	Dosis x día		CS valle	AUC alcanzado
1	13B UCI	M	70	80	170	27.7	Shock séptico + ACV	25	7.9	0.52	Roldvold 1998	301	54.5	5.3	7.03	120			750	3000	38	12	452
2	2C UCI	M	92	65	170	22.5	Sepsis	31	13.52	0.95	Roldvold 1998	715	48.1	11.9	2.79	68	750			1500	23	14	536
3	UCI-I	F	21	46	148	21	Shock septico:endoc		7.5	0.32	Roldvold 1998	481	34.7	5.37	4.49	253			750	3000		16	722
4	2C UCI	M	77	90	165	33.1	Sepsis	22	19.7	0.49	Roldvold 1998	663	52	12.3	2.95	88	800			1600	18	13	530
5	2C UCI	F	44	58	153	24.8	Shock septico		6.9	0.39	Roldvold 1998	335	38	4.3	5.94	133			700	2800		12	503
6	13B UCI	F	64	80	166	29	Sepsis	25	14	0.73	Roldvold 1998	559	58	6	3.2	86	1000			2000	25	11	559
10	13B UCI	F	55	69	158	27.6	Shock septico + ACV	29	18	0.57	Roldvold 1998	719	50	7.59	4.16	103		750		2250	33	14	539
11	7B UCI	M	18	65	169	22.8	Neutropenial febril +		3.6	0.45	Roldvold 1998	326	46	4.6	6.9	153			1000	4000		11.9	587
12	13B UCI	M	53	62	163	23.3	Sepsis + edema cerel		7.8	0.32	Roldvold 1998	310	50	5.3	6.8	150			750	3000		16.1	550
13	2C UCI	M	66	65	168	23	Sepsis	31	15.8	0.56	Roldvold 1998	634	54	13	2.8	115	800			1600	25	13	507
14	13B UCI	F	54	75	165	27.5	Sepsis + edema cerel		5.9	0.29	Roldvold 1998	268	50	4.8	7.43	164			1000	4000		13	536
15	13B UCI	F	51	65	160	25.4	Shock septico + eden		4.4	0.35	Roldvold 1998	300	48	3.3	10.01	142			1000	4000		12.2	400
16	7BUCI	M	34	70	178	22.1	Shock séptico		7.7	0.21	Roldvold 1998	311	61	7.6	5.61	201			1000	4000		13.5	533
17	7B UCI	M		65	170	22.5	Shock séptico	31	15	0.63	Roldvold 1998	693	65	16.7	2.7	120	750			1500	23	18.7	520
18	UCI-I	F	40	72	168	25.5	Neutropenial febril +		10.1	0.52	Roldvold 1998	395	56	5.1	7.7	134			1000	4000		16.2	527
19	UCI-I	F	40	72	168	25.5	Neutropenial febril +L		7.1	0.75	Roldvold 1998	350	43	5.1	5.8	132			750	3000		14.3	526
20	2C UCI	F	75	60	150	26.7	Sepsis	33	27.1	0.72	Roldvold 1998	842	43	12.7	2.3	46	600			1200	20	15.2	505
21	2C UCI	M	33	75	182	22.6	Sepsis		3	0.33	Roldvold 1998	236	65	5.3	8.4	176			1250	5000		10	592
22	2C UCI	F	49	48	164	17.8	Neutropenia febril + L		7.7	0.39	Roldvold 1998	382	33	4.2	5.1	162			750	3000		9	573
23	13B UCI	F	53	70	155	29.1	Sepsis + edema cere		8.8	0.38	Roldvold 1998	341	47	5.5	5	130			750	3000		11.2	512
24	13B UCI	M	63	75	170	26	Ventriculitis		11.6	0.44	Roldvold 1998	373	61	7.1	5.3	143			750	3000		13.2	560
25	UCI CELIM	M	18	120	185	35.1	Shock séptico		3.1	0.6	Roldvold 1998	239	53	4.5	11.3	183			1200	4800		6	574
26	2C UCI	M	49	89	179	27.8	Sepsis	22	6.8	0.97	Roldvold 1998	366	73	4.4	11.4	129		1000		3000	34	23.4	549
27	13B UCI	M	66	82	176	26.5	Ventriculitis		8	0.6	Roldvold 1998	326	49	3.7	9.16	178			1000	4000		14.2	453
28	UCI - I	M	49	86	174	28.4	Neutropenia febril + L		5	0.96	Roldvold 1998	255	64	5.2	6.3	146			750	3000		29.9	483
29	7B UCI	M	56	62	165	22.8	Sepsis		10.5	0.55	Roldvold 1998	195	60	4.1	10	138			1000	4000		14.3	425
30	2C UCI	F	65	65	160	25.4	Shock séptico	31	10	0.89	Roldvold 1998	507	43	5.7	5.2	65		750		2250	35	12.3	571
31	13B UCI	M	45	70	170	24.2	Sepsis		6.3	0.52	Roldvold 1998	259	60	5.2	7.97	162			1000	4000		14.8	518
32	13B UCI	M	52	75	168	26.6	Sepsis + edema cerel		11	0.38	Roldvold 1998	375	54	7.9	4.7	147			750	3000		13.2	562
33	2C UCI	M	54	80	175	26.1	Endocarditis + sepsis		8.9	0.8	Roldvold 1998	297	67	8.3	5.6	138			750	3000		16.3	446
34	2C UCI	F	18	70	170	24.2	Shock septico + ence		3	0.35	Roldvold 1998	236	52	4.3	8.4	217			1000	4000		13.02	512
35	2C UCI	M	25	71	176	22.9	Neutropenia febril + L		3	0.34	Roldvold 1998	243	52	4.13	8.31	218			1200	4800		13.3	575

Anexo 2. Validación del instrumento de investigación

VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO MEDIANTE JUICIO DE EXPERTOS							
ESCALA KAPPA DE EVALUACIÓN							
Concordancia nula	0.53 a menos						
Concordancia baja	0.54 a 0.59						
Existe concordancia	0.60 a 0.65						
Mucha concordancia	0.66 a 0.71						
Concordancia excelente	0.72 a 0.99						
Concordancia perfecta	1.0						
CRITERIOS	**INDICADORES**	**A**	**B**	**C**	**D**	**Total**	**Proposición de concordancia**
1. CLARIDAD	Esta formulado con lenguaje apropiado.	0.66	0.8	0.9	0.55	3.21	**0.80**
2. OBJETIVO	Esta expresado en capacidades observables.	0.9	0.9	1.0	0.6	3.4	**0.85**
3. ACTUALIDAD	Adecuado a la identificación del conocimiento de las variables de investigación.	0.9	1.0	1.0	0.7	3.6	**0.90**
4. ORGANIZACION	Existe una organización lógica en el instrumento.	0.9	1.0	0.95	0.7	3.55	**0.89**
5. SUFICIENCIA	Comprende los aspectos en cantidad y calidad con respecto a las variables de investigación.	0.9	1.0	1.0	0.75	3.65	**0.91**
6. INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar aspectos de las variables de investigación.	0.9	0.9	1.0	0.7	3.5	**0.88**
7. CONSISTENCIA	Basada en aspectos teóricos de conocimiento.	0.9	1.0	1.0	0.7	3.6	**0.90**
8. COHERENCIA	Existe coherencia entre los índices e indicadores y las dimensiones.	0.65	1.0	1.0	0.7	3.35	**0.84**
9. METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación.	0.9	1.0	1.0	0.75	3.65	**0.91**
PROMEDIO							**0.88**

* Según la evaluación del juicio de expertos, utilizando la escala de Kappa, el instrumento demuestra una validez con **excelente concordancia**, lo que avala su aplicación en el estudio.

Anexo 3. Dictamen de inscripción del proyecto de tesis

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

DICTAMEN Nº 00038-FFB-UPG-2024

Lima, 28 de mayo de 2024

Vista la solicitud de fecha 03 de abril del 2024 de don **Wilder Bolaños Vargas,** egresado de la Segunda Especialidad en Farmacia Clínica de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, con código de matrícula **Nº 20047099**, quien solicita la inscripción del proyecto de tesis para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica.

CONSIDERANDO:

Que, don **Wilder Bolaños Vargas**, mediante solicitud de fecha 03 de abril del 2024 solicita la inscripción del proyecto de tesis intitulado: **EFECTO DEL ACLARAMIENTO RENAL AUMENTADO EN LA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**, asimismo, se propone a la **Dra. Norma Julia Ramos Cevallos,** como asesora del mencionado proyecto de tesis;

Que, mediante Resolución Rectoral Nº 011623-2023-R/UNMSM del 13 de octubre de 2023, se aprueba el Reglamento General de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos con vigencia a partir de la fecha;

Que, con Oficio N° 00063/FFB-UPG/2024 de fecha 04 de abril de 2024, la Directora de la Unidad de Posgrado designó al Mg. Pedro Félix Castillo Soto como revisor del proyecto de tesis antes mencionada;

Que, con documento S/N de fecha 15 de mayo del 2024, el Mg. Pedro Félix Castillo Soto, docente designado para la revisión, informa que las observaciones realizadas al proyecto de tesis antes mencionado, fueron subsanadas por el interesado, el cual es presentado por la asesora de tesis con documento S/N de fecha 16 de mayo del 2024;

Que, luego de la evaluación correspondiente, la Unidad de Posgrado, acuerda aprobar la solicitud del interesado, y;

Que, mediante Resolución Rectoral N° 002185-2022-R/UNMSM de fecha 28 de febrero del 2022, se ratifica designar a la Dra. Norma Julia Ramos Cevallos, como Directora de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, a partir del 3 de febrero del 2022, por las consideraciones expuestas en la presente resolución.

Estando a las atribuciones contenidas en la Resolución Rectoral Nº 03028-R-10 de fecha 07 de junio del 2010, Estatuto de la Universidad y Ley Universitaria N° 30220, que le confieren a la Directora de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica;

SE DICTAMINA:

1° Aprobar la inscripción del proyecto de tesis intitulado: **EFECTO DEL ACLARAMIENTO RENAL AUMENTADO EN LA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**, del **Q.F. Wilder Bolaños Vargas,** egresado de la Segunda Especialidad en Farmacia Clínica de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, con código de matrícula **Nº 20047099.**

2° Designar a la **Dra. Norma Julia Ramos Cevallos**, como asesora del mencionado proyecto de tesis.

3° Autorizar a don **Wilder Bolaños Vargas** la realización de la tesis que le permita optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica.

Regístrese, comuníquese y archívese.

UNMSM Firmado digitalmente por RAMOS CEVALLOS Norma Julia FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 28.05.2024 23:52:02 -05:00

DRA. NORMA JULIA RAMOS CEVALLOS
DIRECTORA

NJRC/ncj

Jr. Puno 1002 – Lima 1
Apartado Postal 4559 Lima 1
Teléfono 619-7000 anexo 4812
Email:upg.farmacia@unmsm.edu.pe

PERÚ | Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo | Seguro Social de Salud EsSalud

EsSalud

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

CARTA N° 115 -GRPR-ESSALUD-2025

Lima, 18 FEB 2025

Señor Químico Farmacéutico
WILDER BOLAÑOS VARGAS
Investigador Principal
Presente.-

Asunto: **APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

De mi consideración:

La presente tiene el objeto dar respuesta a su solicitud de revisión y aprobación del Proyecto de Investigación observacional titulado: **"EFECTO DEL ACLARAMIENTO RENAL AUMENTADO EN LA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS" VERSIÓN 2.0 [10 DE FEBRERO DE 2025].**

Al respecto, manifestarle que el presente proyecto ha sido evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el cual vela por el cumplimiento de las directrices metodológicas y éticas correspondientes, y por la Directiva N°03-IETSI-ESSALUD-2019 "Directiva que Regula el Desarrollo de la Investigación en Salud".

En ese sentido, la Gerencia de la Red Prestacional Rebagliati, manifiesta su **Aprobación** y **Autoriza la Ejecución** del presente proyecto de investigación en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati. Así mismo, una vez ejecutado y concluido el proyecto, deberá presentar el Informe Final, a la Oficina de Investigación y Docencia, para conocimiento y fines correspondientes.

Sin otro en particular, quedo de usted.

Atentamente.

EsSalud
RED PRESTACIONAL REBAGLIATI
Dr. FRANCISCO J. ZAMBRANO REYNA
CMP. 16920 RNE. 7419
GERENTE

FZR/rgp/rdm
C.c. Archivo

Área	Año	Correlativo
832	2025	051

EsSalud

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

CERTIFICADO DE CALIFICACIÓN ÉTICA

AUT. Nº 023 -CE-GHNERM-GRPR-ESSALUD-2025

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente, a fin de comunicarle que el Comité de Ética que represento, en la sesión realizada el 13 de febrero de 2025, acordó aprobar el proyecto de investigación titulado "**EFECTO DEL ACLARAMIENTO RENAL AUMENTADO EN LA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS" Versión 2.0 [10 de febrero de 2025],** presentado por el **Q.F. Wilder Bolaños Vargas,** como investigador principal.

El investigador deberá hacer llegar al Comité de Ética un informe de avance del estudio en forma anual.

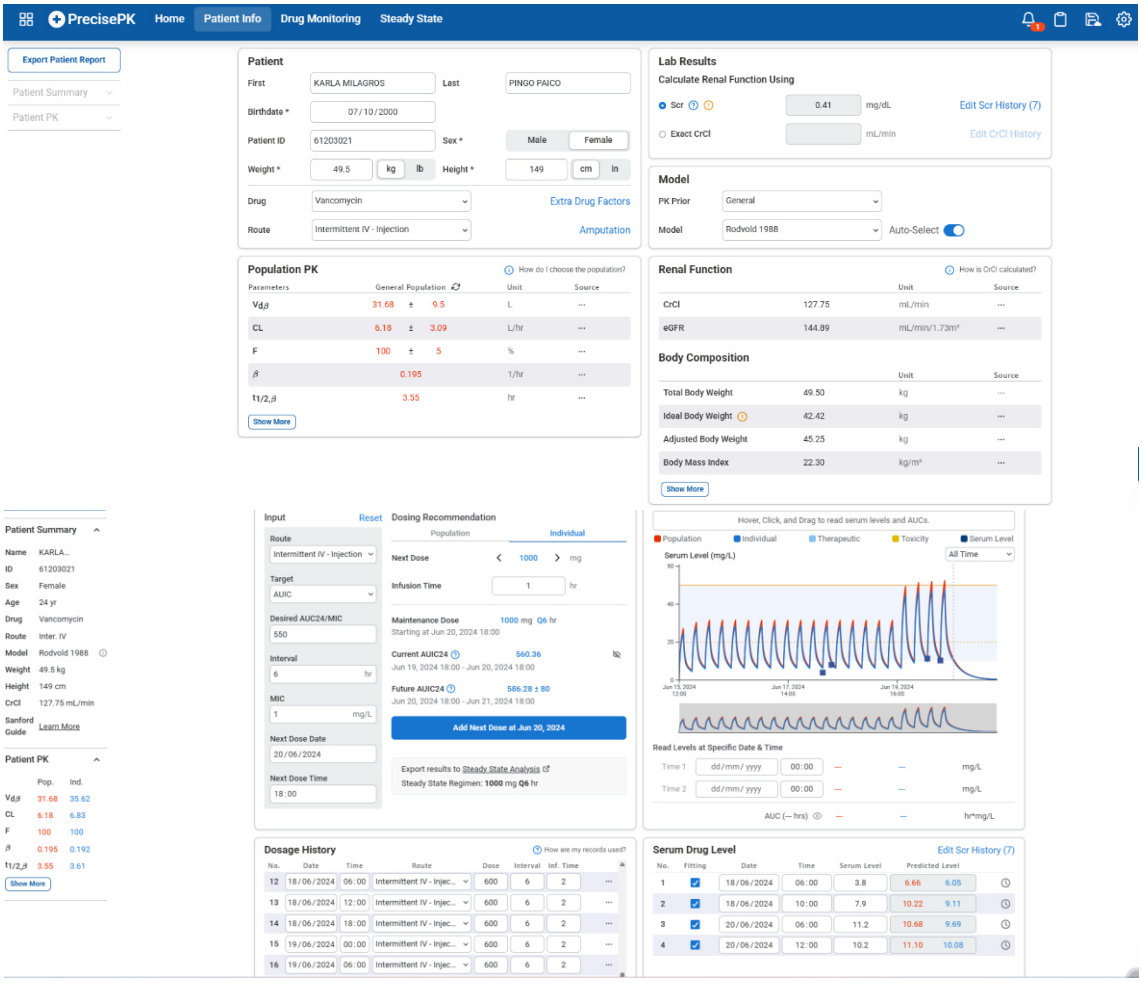
FECHA: **14 de febrero de 2025**

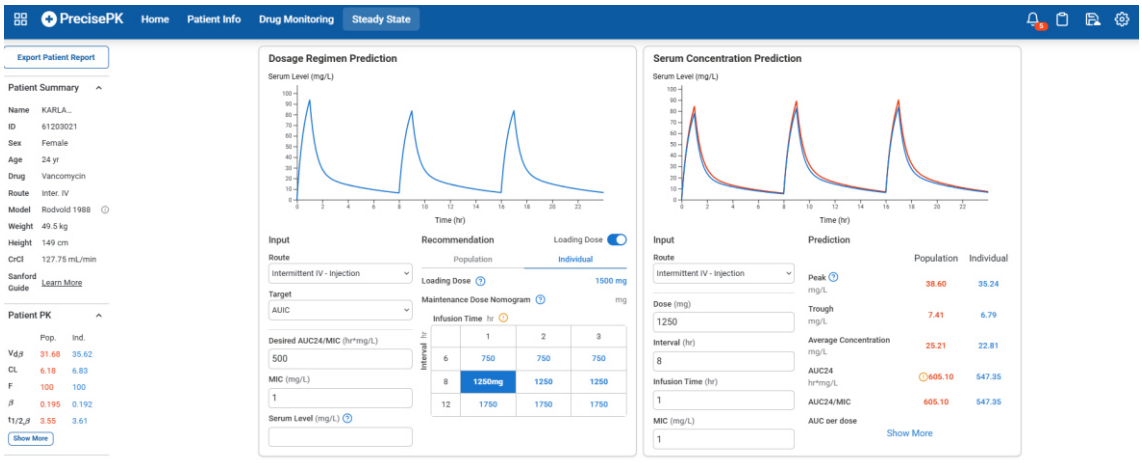
FIRMA :

Dr. GALVIN SANCHEZ FELIX
COMITE DE ETICA
PRESIDENTE

GSF/nrv
(CEI 1969)
NIT: 832-2025-051

Anexo 4. Interfaz del software farmacocinético (PrecisePK)





Anexo 5. Informe farmacocinético emitido de la unidad de farmacia clínica.

INFORME FARMACOCINÉTICO

Departamento de Farmacia del HNERM
Farmacia Clínica – Farmacocinética clínica

Fecha y hora: .....

N° de informe: .....

Datos del paciente

Nombre : .....
DNI : .....
Servicio : .....
Médico solicitante : .....

Autogenerado .....
Sexo : .....
Edad : .....
Cama :
Medicamento : Vancomicina

Resumen del caso

Paciente mujer de 16 años con Dx: 1. LLA-B - AR en 1 RC (antecedente; pdn negativa, con infiltración de snc (LCR 10 cel) + cariotipo complejo 2. menstruación. 3. crisis de ansiedad, controlada 4. Candidiasis oral tratada 5. Neutropenia febril: Absceso perianal. Tiene análisis de laboratorio al 20/06/24: Leuco 2570/uL, RAN 1337/uL, Hb 9.5 g/dL, plaq 29900/uL, crea 0.41 mg/dL, urea 10 mg/L. Recibe tto antimicrobiano por neutropenia febril con (foco en absceso perianal): Meropenem 2 g c/8 h + vancomicina 1000 mg c/12 h + caspofungina 50 mg c/24 h + aciclovir 360 mg c/8 h. Solicitan dosaje de vancomicina para diseño de régimen de dosificación individualizado.

Datos complementarios actuales

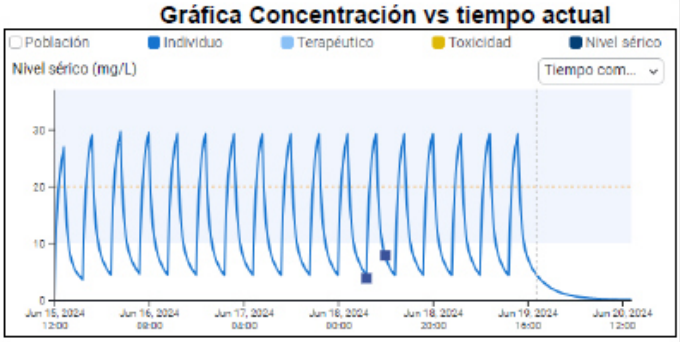
Peso : 49.5 kg
Talla : 149 cm
Creatinina (20/06) : 0.41 mg/L
Dosis de mantenimiento : 600 mg c/6 h

Dosajes

18/06/24 – 06:00 am : 3.8 mg/L
18/06/24 – 10:00 am : 7.9 mg/L

Valle estimado : 3.7 mg/L
*AUC/MIC estimado : 330
*Asumiendo un MIC de 1 para el caso de Staphylococcus

Gráfica Concentración vs tiempo actual

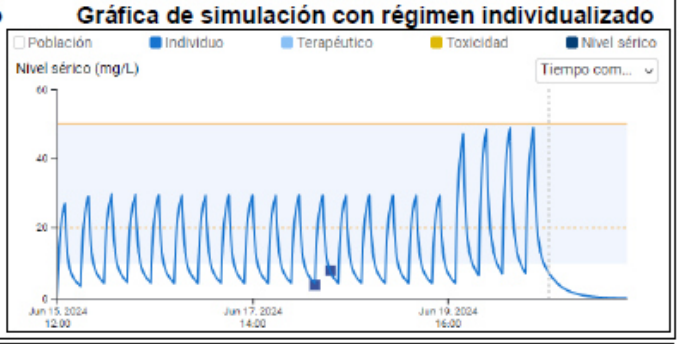


Régimen individualizado sugerido

Mantenimiento : 1000 mg
Intervalo : 6 h
Vía de administración : EV
Tiempo de infusión : 2 HORAS
Fecha de dosis : 19/06/24

Valle estimado : 7.26 mg/L
*AUC/MIC estimado : 550
*Asumiendo un MIC de 1 para el caso de Staphylococcus

Gráfica de simulación con régimen individualizado



Conclusión

La paciente tiene dos dosajes control del 18/06, que estiman un AUC/MIC de 330 y un valle de 3.7 mg/L, si es que continuara con la dosis de 600 mg c/6 h, indicativos de niveles infraterapéuticos. Es necesario notar que la paciente tiene un aclaramiento total de vancomicina elevado de 7.24 L/h (valor promedio en pacientes neutropénicos 4 L/h), y además tiene un t1/2 de 3 horas, por lo que será necesario mantener la administración de vancomicina en intervalos de 6 horas, al menos hasta que el estado de aclaramiento renal aumentado se mantenga. Por lo tanto, se sugiere:

- **Administrar un régimen de vancomicina de 1 g c/6 h EN INFUSIÓN DE 2 HORAS, para alcanzar un valle de 7.26 mg/L y un AUC/MIC de 550.**
- **Solicitar un dosaje control pico y valle de vancomicina el 20/06/24.**