

Evaluación de desempeño del servicio de dosificación de precisión para vancomicina en un hospital pediátrico de nivel terciario

Performance evaluation of a precision dosing service for vancomycin in a tertiary level pediatric hospital

Avaliação do desempenho de um serviço de dosagem de precisão para vancomicina em um hospital pediátrico de nível terciário

Paulo Caceres Guido¹, Nieves Licciardone², Natalia Riva³, Yina Pájaro González⁴, Jhon Jairo Echeverry Martínez⁵, Guillermo Federico Taboada⁶, Eleonora Pagano⁷, Paula Schaikevich⁸.

En pediatría, controlar la terapia del antibiótico endovenoso vancomicina usando la medición de sus concentraciones plasmáticas está muy recomendado porque aumenta la probabilidad de una terapia eficaz y con la menor toxicidad posible. En este trabajo analizamos más de 13 mil concentraciones de vancomicina ocurridas durante 10 años en niños/as internados/as en el Hospital Garrahan. Con la asistencia de un programa informático que usa principios matemático-estadísticos modernos, pudimos predecir muy bien los valores que alcanzaron las concentraciones plasmáticas de este antibiótico en pacientes reales. Logramos que mayor cantidad de esas concentraciones entraran dentro de los márgenes que se conocen como más seguros y eficaces para el uso de vancomicina.

Conceptos clave:

Que se sabe del tema:

La individualización de la terapia farmacológica es parte de la llamada medicina de precisión. Las actividades clínicas asociadas al monitoreo de drogas y a la farmacocinética clínica han ganado cada vez más terreno en el campo de la individualización terapéutica, también en pacientes pediátricos, logrando optimizar la farmacoterapia.

Que se aporta con el trabajo:

Las actividades de monitoreo y farmacocinética clínica de vancomicina en pediatría de alta complejidad, si los regímenes de dosificación son ajustados en base a criterios farmacocinético clínicos y con la asistencia de programas informáticos que usan estimaciones Bayesianas para individualización farmacoterapéutica, muestran mejores predicciones que el solo ajuste empírico, por lo que son más convenientes, mostrando buen rendimiento clínico. De esta forma se logra aumentar la probabilidad de aplicar regímenes de tratamientos antibióticos más seguros y eficaces.

1- Farmacéutico. Hospital de Pediatría Garrahan. Unidad de Farmacocinética e Investigación en Farmacología Clínica; Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-4960>. E-mail de contacto: caceresguido@gmail.com.

2- Bioquímica. Hospital de Pediatría Garrahan. Laboratorio. Unidad de Monitoreo de Drogas; Argentina.

3- Farmacéutica. Hospital de Pediatría Garrahan. Unidad de Tratamientos Innovadores; Argentina. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. ORCID: 0000-0001-8359-4040

4- Química Farmacéutica. Universidad del Atlántico, Barranquilla; Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7099-9329>

5- Químico Farmacéutico. Hospital Universitario Clínica Valle del Lili. Farmacia Clínica; Cali (Colombia).

6- Farmacéutico. Hospital de Pediatría Garrahan. Unidad de Farmacocinética e Investigación en Farmacología Clínica; Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5644-7771>

7- Bioquímica. Hospital de Pediatría Garrahan. Unidad de Monitoreo de Drogas. Laboratorio; Argentina.

8- Farmacéutica. Hospital de Pediatría Garrahan. Unidad de Tratamientos Innovadores; Argentina. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2568-4731>

Recibido: 2022-05-23 Aceptado: 2022-08-02

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n4.37226>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

Introducción: La dosificación de precisión a través del monitoreo de vancomicina basado en sus concentraciones plasmáticas (vancocinemia) es una práctica recomendada en el tratamiento de infecciones pediátricas de alta complejidad para aumentar la probabilidad de lograr una farmacoterapia segura y eficaz. **Objetivo:** Evaluar retrospectivamente las actividades y el desempeño relacionado a la optimización farmacoterapéutica basada en las vancocinemias (período 2007-2020) de un hospital pediátrico terciario. **Métodos:** Se analizaron las vancocinemias de pacientes pediátricos, estimándose indicadores de calidad asistencial y verificaciones analíticas, así como también aspectos relacionados a docencia e investigación. Se evaluó el desempeño predictivo de las concentraciones de vancomicina cuando se ajustaron los regímenes terapéuticos con un programa de optimización farmacocinética (BestDose v1.126) considerando el coeficiente de determinación (R²), el error porcentual absoluto medio (MAPE) y la raíz del error cuadrático medio (RMSE). **Resultados:** Se analizaron 13269 vancocinemias. El 70% fueron valles y el 81% pertenecieron a pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos. El 40% de los valles se encontró dentro del margen terapéutico al ajustarse sin programa informático. Se realizaron 347 intervenciones farmacoterapéuticas, el 97% de las cuales fueron aceptadas por el médico tratante; el 75% de los valles posteriores al ajuste entraron en el margen terapéutico, valor significativamente mayor respecto al 40% de cuando el abordaje fue empírico (p=0.03). Los valores asociados al desempeño predictivo, (n subgrupo de pacientes = 91) fueron: R²=0.61, MAPE=28.16% y RMSE=3.3, mostrándose todos adecuados. **Conclusión:** Las actividades de monitoreo y farmacocinética clínica de vancomicina mostraron un buen rendimiento clínico.

Palabras clave: vancomicina; monitoreo de drogas; teorema de bayes; pediatría; medicina de precisión.

Abstract:

Background: Plasma level-based therapeutic drug monitoring of vancomycin is recommended in the treatment of complex pediatric infections in order to increase the probability of achieving safe and effective pharmacotherapy. **Objective:** To retrospectively evaluate the activities and performance of pharmacotherapeutic optimization based on vancomycin levels at a tertiary pediatric hospital between 2007 and 2020. **Methods:** Vancomycin levels of pediatric patients were analyzed, assessing care quality indicators and analytical verifications, as well as aspects related to teaching and research. The predictive performance of vancomycin levels was evaluated after adjustment of the therapeutic regimen using a population pharmacokinetic optimization program (BestDose v1.126) considering the coefficient of determination (R²), the mean absolute percentage error (MAPE), and the root mean square error (RMSE). **Results:** 13269 vancomycin level determinations were analyzed; 70% were trough levels and 81% belonged to patients in the intensive care units. Forty percent of the trough levels were within the therapeutic range when adjusted without software. Three hundred seventy-four pharmacotherapeutic interventions, of which 97% were accepted by the treating physician; 75% of the post-adjustment trough levels were within the therapeutic range, compared to 40% when the approach was empirical, a difference that was statistically significant (p=0.03). The values associated with predictive performance (n subgroup of patients = 91) were: R²=0.61, MAPE=28.16%, and RMSE=3.3, which all showed to be adequate. **Conclusion:** The performance of therapeutic vancomycin monitoring and related pharmacokinetic clinical activities showed to be good.

Keywords: vancomycin; drug monitoring; bayes theorem; pediatrics; precision medicine.

Resumo:

Introdução: A dosagem de precisão por meio do monitoramento da vancomicina com base em suas concentrações plasmáticas (vancocinemia) é uma prática recomendada no tratamento de infecções pediátricas de alta complexidade para aumentar a probabilidade de alcançar uma farmacoterapia segura e eficaz. **Objetivo:** Avaliar retrospectivamente as atividades e o desempenho relacionados à otimização farmacoterapéutica baseada em vancocinemias (período 2007-2020) de um hospital pediátrico terciário. **Métodos:** Foram analisadas as vancocinemias de pacientes pediátricos, estimando indicadores de qualidade assistencial e verificações analíticas, bem como aspectos relacionados ao ensino e à pesquisa. O desempenho preditivo das concentrações de vancomicina foi avaliado quando os regimes terapéuticos foram ajustados com um programa de otimização farmacocinética (BestDose v1.126) considerando o coeficiente de determinação (R²), o erro porcentual absoluto médio (MAPE) e a raiz do erro quadrático médio (RMSE). **Resultados:** foram analisadas 13.269 vancocinemias. Setenta por cento eram vales e 81% pertenciam a pacientes em Unidades de Terapia Intensiva. Quarenta por cento dos vales estavam dentro da faixa terapêutica quando ajustados sem software. Foram realizadas 347 intervenções farmacoterapéuticas, das quais 97% foram aceitas pelo médico assistente; 75% dos vales pós-ajuste entraram na faixa terapêutica, valor significativamente maior comparado a 40% quando a abordagem foi empírica (p=0,03). Os valores associados ao desempenho preditivo (n subgrupo de pacientes = 91) foram: R²=0,61, MAPE=28,16% e RMSE=3,3, todos se mostrando adequados. **Conclusão:** As atividades de monitoramento e farmacocinética clínica da vancomicina apresentaram bom desempenho clínico.

Palavras-chave: vancomicina; monitoramento de medicamento; teorema de bayes; pediatría; medicina de precisión.

INTRODUCCIÓN

La creciente resistencia a los antimicrobianos y la escasez de nuevos antibióticos son parte de los hechos que han puesto de manifiesto la importancia de optimizar los regímenes de dosificación de estos fármacos para mejorar los resultados terapéuticos⁽¹⁻³⁾. Uno de los métodos utilizados para lograr ese objetivo es el ajuste de los regímenes posológicos de acuerdo al objetivo terapéutico, el que está asociado a un determinado "margen terapéutico" del fármaco, definido como el intervalo de sus concentraciones que, en una determinada matriz biológica (normalmente suero, plasma o sangre) y en ciertos tiempos definidos, está relacionado a una alta probabilidad de alcanzar la eficacia terapéutica y a una baja probabilidad de aparición de toxicidad, para la mayoría de los pacientes⁽²⁾. Esto se realiza bajo seguimiento intensivo de esas concentraciones a través del llamado Monitoreo Terapéutico de Fármacos (TDM, *Therapeutic Drug Monitoring*)^(2,4).

Numerosos estudios farmacológicos, incluyendo los de poblaciones vulnerables como la pediátrica, y la neonatal, respaldan cada vez más la práctica del TDM de ciertos antibióticos seleccionados (de estrecho margen terapéutico). Al orientar mejor sobre decisiones clínicas relevantes, esta práctica clínica demanda que tanto los márgenes terapéuticos como otros parámetros asociados con la eficacia y toxicidad de un fármaco estén muy bien definidos⁽⁵⁻⁷⁾. Para ello, es necesario relacionar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, considerando un adecuado balance entre la eficacia y seguridad del fármaco, luego de lo cual se ajusta a un régimen posológico individualizado^(5,7).

La vancomicina, un antibiótico glucopéptido usado para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias gram positivas tales como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA), requiere del TDM para lograr un tratamiento óptimo^(5,8). La relación entre el área bajo la curva concentración en función del tiempo en el intervalo de 0 a 24 hs (AUC_{0-24}) y la concentración mínima inhibitoria (CIM) del microorganismo infeccioso [AUC_{0-24}/CIM] se ha sugerido como un buen parámetro de seguimiento para optimizar la relación entre eficacia y seguridad de este fármaco^(5,6,9,10). A pesar de que la lógica de la actividad farmacológica puede hacer suponer que el AUC_{0-24}/CIM podría ser el mejor parámetro de seguimiento clínico, la evidencia disponible sobre la relación entre este indicador y su eficacia/toxicidad se permite aún alguna controversia⁽¹¹⁾. Por ello, aunque el monitoreo de la terapia con vancomicina por AUC_{0-24}/CIM parece actualmente el más adecuado, el uso de sus concentraciones plasmáticas (vancocinemia) mínimas (C_{min} , C_0 o valles), utilizado tradicionalmente y que requiere menos recursos, continúa siendo la forma de monitoreo más frecuente en la práctica de rutina, al tiempo que parece proporcionar resultados razonables para predecir resultados de eficacia y toxicidad^(5,6,9,10).

Así entonces, en nuestro hospital, y como sucede en general en la Argentina y en América Latina, la dosificación de precisión a través del monitoreo clínico de rutina de la terapia con vancomicina suele realizarse cuantificando las vancocinemia a tiempo valle, a partir de las cuales se hacen las respectivas recomendaciones y los ajustes posológicos.

El objetivo del presente trabajo fue analizar principalmente el desempeño de las actividades clínicas, aunque también aspectos de docencia e investigación, del Sector de Monitoreo de Drogas (SMD) y de la Unidad de Farmacocinética e Investigación en Farmacología Clínica (UFC) en pacientes pediátricos internados en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional basado en las actividades de monitoreo de vancomicina del SMD y de la UFC del Hospital de Pediatría Garrahan en el período comprendido entre enero 2007 y diciembre 2017. Adicionalmente, se realizó una evaluación semicuantitativa y cualitativa de actividades complementarias, de producción en docencia e investigación, entre enero 2007 y diciembre 2020.

En el SMD, las vancocinemia desde enero de 2007 hasta junio de 2010 se analizaron por inmunoensayo por polarización de fluorescencia (FPIA) TDx (Abbott, Chicago, IL) y desde julio de 2010 en adelante por inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscencia (CMIA, Architect i1000sr - Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL).

Ambos métodos se sometieron a verificaciones internas y externas. Las internas fueron diarias para cada uno de tres niveles de concentraciones (bajo, medio y alto) a través del método BioRad. Las externas se realizaron cada dos semanas a través del Randox *International Quality Assessment Scheme* (RIQAS).

Los datos de las vancocinemia, todas realizadas como parte del seguimiento de rutina, así como los de las posologías de vancomicina analizados para este trabajo provinieron de los registros informáticos del Hospital. A los fines del presente estudio solo se utilizaron las muestras de sangre de la rutina clínica, por lo que no se solicitaron muestras adicionales. Para la elaboración del presente estudio fueron respetados los principios de la Declaración de Helsinki.

Todas las preparaciones endovenosas de vancomicina fueron elaboradas de forma estandarizada por la Unidad de Mezclas Intravenosas del Área de Farmacia.

Los regímenes de dosificación de inicio para vancomicina utilizados para pacientes pediátricos fueron de 60 mg/kg/día c/6 hs para infecciones del sistema nervioso central y otras infecciones severas, y de 40 mg/kg/día c/8 hs para otras infecciones, siempre en una infusión endovenosa de 60 minutos⁽¹²⁾. En caso de insuficiencia renal, los regímenes iniciales varían según el filtrado glomerular (mL/min/1.73m²): 10 a 15 mg/kg/dosis c/12 si era de 50 a 25, de 10 a 15 mg/kg/dosis c/24 si era <25 a 10, o 10 a 15 mg/kg/dosis si era <10. Las dosis iniciales para neonatos variaron entre 10 y 15 mg/kg/dosis cada 6, 8, 12 o 24 hs dependiendo del peso, la edad posnatal y el tipo de infección⁽¹²⁾.

Entre enero 2007 y diciembre 2009 el margen terapéutico para las vancocinemia fue de 5 a 15 µg/ml, y a partir de enero de 2009, de 10 a 20 µg/ml⁽¹²⁾.

Los informes que resultaron de la interpretación farmacológica clínica que resultó en una sugerencia posológica de la UFC, contaron con la asistencia de un programa farmacocinético de optimización farmacoterapéutica que utiliza un control adaptativo Bayesiano no paramétrico de modelo múltiple, BestDose (v 1.126)^(10,13). Estos procedimientos se llevaron a cabo de manera pasiva (reactiva) por parte de la UFC, es decir que se realizaron por solicitud del equipo médico cada vez que este estimaba necesaria la intervención de la UFC.

El programa informático usado, además de información farmacocinética poblacional considera diversas variables propias de cada paciente, tales como los demográficos y de laboratorio, sumado a una evaluación farmacocinética clínica, bioquímica, clínica y fisiopatológica actual y de evolución temporal, producto de lo cual se generan sugerencias de posologías individualizadas⁽¹⁴⁾.

Se relacionaron las concentraciones predichas por el programa informático y las observadas calculando la raíz del error cuadrático medio (RMSE, *root mean square error*), el error porcentual absoluto medio (MAPE, *mean absolute percentage error*) y el coeficiente de determinación (R^2).

La comparación de los valores de vancocinemia por grupos se realizó usando el Test de Comparación de Proporciones del programa informático Primer of Biostatistics v 4.02, considerando una diferencia significativa a valores $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se evaluaron 13269 vancocinemas valles, procedentes de 4925 pacientes de 0 a 18 años de edad, cuantificadas entre enero de 2007 y diciembre de 2017. El 72% correspondieron a pacientes internados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), excluyendo a neonatos. El 12% provinieron de 1152 neonatos internados en una Unidad de Cuidados Críticos neonatal (UCI Neo). El resto (16%) fueron de salas de cuidados intermedios y moderados (CIM).

Se observó un incremento del número de vancocinemas analizadas al comparar los periodos 1999-2006 *versus* 2007-2017, mostrando un aumento del 61% (media de 86 ± 30 *versus* 139 ± 33 vancocinemas/mes en los periodos 1999/2006 *versus* 2007/2017). Vale destacar que este incremento fue similar al aumento en la cantidad de administraciones de vancomicina para ese mismo período (64%). Por ello, la cantidad de vancocinemas/año no cambió de manera considerable en los últimos 20 años.

Si se considera la totalidad de las vancocinemas, el 61% entraron en margen terapéutico (aunque este dato merece un análisis más profundo que se desarrolla en Discusión). De los que quedaron fuera del margen, 47% fueron sub-terapéuticos.

Aunque en base a los datos generales la cantidad de valles dentro del margen terapéutico en los pacientes de UCI Neo fueron los de mayor cantidad, esta diferencia en relación a otros tipos de salas no resultó estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

Por otro lado, si se analizan solo las vancocinemas posteriores a las dosis de inicio y antes de ser ajustadas, solo el 31% entran dentro del margen terapéutico (CIM=30%, UCI=33%, UCI Neo=15%).

Los valores anteriores aumentan para todas las salas cuando se realizan ajustes, aún sin un programa informático, quedando un 40% dentro del margen (CIM=56%, UCI=34%, UCI Neo=30%).

Por otro lado, si consideramos los casos de 85 pacientes ajustados por un programa informático farmacocinético con base Bayesiana en los que hubo sugerencias farmacoterapéuticas de la UFC (n valles = 91), el 75% de los valles entraron en margen terapéutico. Dentro del 25% que no entro en margen, el 73% fueron supra-terapéuticos.

Adicionalmente, en el período evaluado, se elaboraron 347 informes farmacoterapéuticos que sirvieron como sugerencias de ajustes de regímenes posológicos con el fin de individualizar y optimizar la antibioticoterapia. El 97% de las recomendaciones farmacoterapéuticas de esos informes fueron aceptadas, por lo que se reflejaron en un ajuste posológico realizado en una indicación médica, lo que se corroboró mediante la evolución y los registros del Área de Farmacia, y en la historia clínica del paciente.

En 91 casos de seguimientos farmacocinéticos (un subgrupo de las 347 que generaron sugerencias farmacoterapéuticas) y en donde hubo suficientes datos pre y pos cambio de posología, se evaluaron comparativamente valles previos y posteriores a los ajustes posológicos sugeridos por la UFC. Estas intervenciones correspondieron a 85 pacientes de edad 3.6 ± 4.7 años (media \pm SE), 66% de los cuales fueron de sexo masculino. La dosis (media \pm SE) previa y posterior al ajuste posológico fue de 44 ± 14 mg/kg/día y 49 ± 22 mg/kg/día, respectivamente. Así, para estos casos, en los que fue posible realizar el análisis de evaluación predictiva usando un programa informático (vancocinemas predichas *versus* observadas), el RMSE fue de 3.3, el MAPE de 28.2% y el R^2 fue de 0.61. (Figura 1)

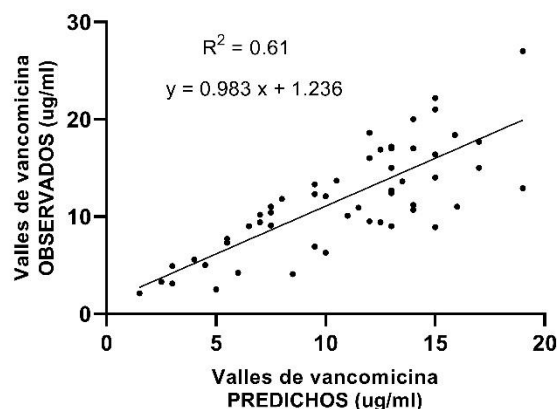


Figura N° 1. Concentraciones de vancocinemas valle Observados vs Predichos.

DISCUSIÓN

En este estudio analizamos el desempeño de las actividades relacionadas a la dosificación de precisión de vancomicina que usa el monitoreo terapéutico y los principios de la farmacocinética clínica para cuantificar y ajustar sus regímenes posológicos en pediatría. Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer trabajo que, en América Latina, evalúa prácticas de optimización farmacoterapéutica en la clínica pediátrica basada en parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos y con asistencia informática con estimaciones Bayesianas.

La cantidad de vancocinemas ponderadas por la cantidad de regímenes terapéuticos de este antibiótico (vancocinemas/año) se mantuvo aproximadamente constante desde el año 1997 al 2017 (143 vs 139 vancocinemas/mes normalizadas por regímenes posológicos, respectivamente). Es decir que el servicio clínico de monitoreo mantuvo su nivel de demanda constante por parte del equipo médico a lo largo de este período de tiempo.

Por otro lado, el 75% de los valles entraron en el margen terapéutico luego de realizados los ajustes farmacocinético clínicos cuando hubo asistencia de un programa informático. Este porcentaje contrasta con el 40% dentro del margen (185% mayor) cuando se ajusta solo de forma empírica (también basados en vancocinemas pero sin usar programas informáticos) correspondiente a la sub-población de pacientes (813) en los que pudimos contar con valores de valles control pos-ajuste empírico ($p < 0.001$). (Tabla 1)

Al igual que otros semejantes, un trabajo similar reportó que en 76 pacientes pediátricos un 39.5% de sus valles entraron dentro del margen terapéutico luego de aplicar, a los regímenes de dosificación de vancomicina, un ajuste basado en estimaciones Bayesianas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Esto refleja un desempeño muy favorable para esta práctica de optimización farmacoterapéutica de nuestra actividad clínica.

Tabla N° 1: Comparación de vancocinemas valle en margen terapéutico según método de ajuste posológico

	Porcentaje de vancocinemas valle en margen terapéutico luego de ajustar posología por método	
	Empírico #	Farmacocinético clínico con asistencia informática Bayesiana ##
UCI *	39 (62-38)	59 (80-20)
UCI Neo	35 (79-21)	71 (65-35)
CIM	56 (75-25)	75 (58-42)
Total	40 (64-36)	75 (72-27)

#: n pacientes = 813; n valles = 2193; ##: n = 85 pacientes; n valles = 91
 Abreviaturas. CIM: sala de Cuidados Intermedios y Moderados; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UCI Neo: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
 * no incluye neonatos.
 Entre paréntesis: valores de vancocinemas por debajo y por encima del margen terapéutico, respectivamente

En términos generales, la cantidad de valles terapéuticos ajustados de forma empírica para nuestra institución fue menor a lo reportado en poblaciones adultas: 53% y 87% de valles terapéuticos^(18,19). Esto refleja los inconvenientes asociados a lograr posologías adecuadas para este grupo etario particular.

Por otro lado, para nuestros pacientes de la UCI Neo, el porcentaje de valles terapéuticos cuando los ajustes fueron realizados de forma empírica (35%) fue también algo menor a lo publicado para otras poblaciones similares (44%-60%)^(20,21). Adicionalmente, si se tienen en cuenta la totalidad de las vancocinemas que no fueron ajustadas

por un programa informático (13178), la sub-población que mostró el mayor porcentaje de vancocinemas dentro del margen terapéutico fue la de la UCI Neo (UCI Neo vs UCI y UCI Neo vs CIM: p<0.0001). Esto puede significar que las dificultades observadas en la clínica para ajustar las vancocinemas de manera adecuada por tablas generales puede demandar una cantidad de cuantificaciones adicionales que se reflejan en que se logra, finalmente, que un 64% de los valles dentro del margen terapéutico en neonatos (Tabla 2).

Tabla N° 2: Vancocinemas valle, totales y terapéuticos*

	Vancocinemas por Sala	Vancocinemas terapéuticos (%)	Vancocinemas Sub y Supra-terapéuticos (%)
UCI **	9495	60	36-64
UCI Neo	1574	67	39-61
CIM	2109	59	45-55
Total	13178	61	41-59

**No incluye vancocinemas ajustadas con asistencia de un programa informático.

* no incluye neonatos.

Abreviaturas. CIM: sala de Cuidados Intermedios y Moderados; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UCI Neo: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

También en nuestra población neonatal, pero cuando sumamos herramientas informáticas Bayesianas, pudimos analizar el comportamiento predictivo de las sugerencias farmacoterapéuticas de regímenes posológicos en 10 pacientes, observando que 80% de los valles entran en el margen terapéutico. En contraposición, para la totalidad de los valles de la UCI Neo, solo un 34% de los valles entran en el margen terapéutico en la UCI Neo.

En resumen, todo lo anterior refleja la dificultad de establecer posologías de vancomicina en los recién nacidos, lo que en la rutina diaria intenta ser compensado con tablas de dosificación que pueden incluir variables como la edad posnatal, el tipo de infección y tres diferentes dosis categorizadas según peso corporal del recién nacido, lo cual aún así todavía parece resultar insuficiente. En resumen, es recomendable que los ajustes con herramientas informáticas de base Bayesiana se incorporen en esta población neonatal de manera rutinaria⁽²⁰⁻²²⁾.

En relación a la evaluación específica de comportamiento predictivo, diferentes programas informáticos farmacocinéticos de pronóstico Bayesiano han demostrado distintos niveles de rendimiento para predecir concentraciones, por lo que es importante evaluar el comportamiento de los mismos para observar si su implementación en la práctica clínica resulta apropiada⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, en relación a la evaluación cuantitativa del comportamiento predictivo para las concentraciones valle de nuestro estudio, el RMSE% fue de 30% respecto de la media de las concentraciones consideradas para calcularlo, lo que representa un valor clínicamente aceptable⁽²³⁾. Por otro lado, un valor de MAPE de 28.16% también pudo considerarse como clínicamente adecuado⁽²⁴⁾. Asimismo, el R² también mostró, considerando un ámbito clínico, una buena correlación entre los

valores de valle predichos y observados⁽²⁵⁾. En resumen, en el marco de la atención clínica, los valores de RMSE, MAPE, y R² reflejaron una buena relación entre concentraciones predichas y observadas. Así entonces, tanto la buena correlación entre vancocinemas predichas y observadas, como la importante cantidad de valles que, luego del ajuste farmacocinético clínico con asistencia informática, entraron en el margen terapéutico permitieron concluir que la prestación de individualización posológica a través de la elaboración de informes farmacoterapéuticos de la UFC brindó sugerencias que resultan útiles y confiables. Esto se vio reflejado también en el muy alto porcentaje de aceptaciones de las recomendaciones farmacoterapéuticas que terminan siendo instauradas en forma de nuevos regímenes posológicos.

Finalmente, vale destacar que nuestras actividades relacionadas al monitoreo de fármacos y a la farmacocinética clínica, gran parte de las cuales están relacionada a los antibióticos, tuvieron una derivación asociada al ámbito docente y al de investigación cuyos objetivos son tanto la concientización de la importancia de los seguimientos farmacológicos en ámbitos clínicos, como la potencial replica de este tipo de actividades, especialmente en nuestro país y en la región. Así entonces, y en relación a las presentaciones a reuniones científicas (congresos, jornadas, etc.) y publicaciones de investigaciones (siempre asociadas a temas de farmacocinética y farmacología clínica, aunque no solo de antibióticos), observamos un incremento sostenido a lo largo del período evaluado (cantidad media de presentaciones por año, por período: 4 en 2007-2010 vs 7 en 2011-2020). En este sentido, el cambio más relevante se produjo en relación a la importancia, medida en términos del factor de impacto

de las revistas en la que fueron publicados estos trabajos, correspondiendo los de la última etapa a revistas de mayor factor de impacto en relación al primer período⁽²⁶⁻²⁹⁾. Asimismo, las actividades de formación de recursos humanos en ámbitos profesionales, incluyendo a universidades, sociedades científicas y demás instituciones de similar envergadura, también mostraron un incremento constante (cantidad media de actividades docentes por año, por período: 5 en 2007-2010 vs 11 en 2011-2020). Así entonces, fue posible evidenciar que las actividades docentes y de investigación mantuvieron un perfil satisfactorio a la vez que una tendencia creciente, en cantidad y calidad, a lo largo de todo el período evaluado. Vale destacar que todas estas últimas actividades resultan muy importantes para las estrategias de consolidación de las prestaciones farmacológicas clínicas.

La principal limitación de nuestro trabajo fue que no relevamos algunos datos de los pacientes tales como talla, peso, patología, evolución clínica e infectológica, motivo de indicación de la vancomicina, creatinina sérica, tipo de bacteria aislada, ni su concentración inhibitoria mínima; aunque consideramos que, a pesar de ello, pudimos obtener resultados adecuados a los fines de nuestros objetivos. Además, debimos asumir que los tiempos reales de extracciones e infusiones fueron los que las guías institucionales indican para cada caso.

En conclusión, las actividades de monitoreo y farmacocinética de vancomicina mostraron un buen rendimiento clínico en nuestro hospital pediátrico, permitiendo también desarrollar actividades de docencia e investigación aplicada en temas afines.

Los ajustes de los regímenes posológicos fueron mayormente producto de un seguimiento empírico, que en algunos casos aplicó herramientas informáticas para optimizar las posologías de este antibiótico, lo cual resultó aún más apropiado. Para lograr posologías de vancomicina que aumenten la probabilidad de ser más seguras y eficaces parece necesario que se apliquen herramientas informáticas con estimaciones Bayesianas, y que estas sean analizadas en el marco de un adecuado criterio farmacológico clínico.

Agradecimientos:

A la Dra. Mónica Travaglianti, a la Dra. Graciela Castro, al Área de Farmacia y especialmente a los farmacéuticos clínicos, a todo el personal de la Unidad de Mezclas Intravenosas (Farmacia) y al de Enfermería del Hospital de Pediatría Garrahan.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final; siendo los autores Caceres Guido y Licciardone quienes comparten el primer lugar en el listado de autoría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beyer P, Moorthy V, Paulin S, Hill SR, Sprenger M, Garner S, Simão M, Guerra R, Magrini N, Swaminathan S. The drugs don't work: WHO's role in advancing new antibiotics. *Lancet*. 2018 Jul 28;392(10144):264-266. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31570-8.
2. de Velde F, Mouton JW, de Winter BCM, van Gelder T, Koch BCP. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res*. 2018 Aug;134:280-288. doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.005.
3. Baenas DF, Palmieri HJ, Alomar JM, Álvarez Garzón JH, Berenguer L, Vilaró M, Albertini RA. Infección urinaria no complicada en mujeres: etiología y resistencia a antimicrobianos [Uncomplicated urinary tract infection in women: etiology and antimicrobial resistance]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2017 Sep 10;74(3):180-185. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v74.n3.10208..
4. International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Executive Committee. Definitions of TDM & CT - Therapeutic Drug Monitoring (TDM). 9 December 2013. Disponible en: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>
5. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Executive Summary: Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: A Revised Consensus Guideline and Review of 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. *Pharmacotherapy*. 2020 Apr;40(4):363-367. doi: 10.1002/phar.2376.
6. He N, Su S, Ye Z, Du G, He B, Li D, Liu Y, Yang K, Zhang X, Zhang Y, Chen X, Chen Y, Chen Z, Dong Y, Du G, Gu J, Guo D, Guo R, Hu X, Jiao Z, Li H, Liu G, Li Z, Lv Y, Lu W, Miao L, Qu J, Sun T, Tong R, Wang L, Wang M, Wang R, Wen A, Wu J, Wu X, Xu Y, Yang Y, Yang F, Zhan S, Zhang B, Zhang C, Zhang H, Zhang J, Zhang J, Zhang J, Zhang W, Zhao L, Zhao L, Zhao R, Zhao W, Zhao Z, Zhou W, Zeng XT, Zhai S. Evidence-based Guideline for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: 2020 Update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 23;71(Suppl 4):S363-S371. doi: 10.1093/cid/ciaa1536.
7. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498-509. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2.
8. Sosnin N, Curtis N, Cranswick N, Chilletti R, Gwee A. Vancomycin is commonly under-dosed in critically ill children and neonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Nov;85(11):2591-2598. doi: 10.1111/bcp.14084.
9. Reuter SE, Stocker SL, Alfenaar JC, Baldelli S, Cattaneo D, Jones G, Koch BCP, Kocic D, Mathew SK, Molinaro M, Neely M, Sandaradura I, Marriott DJE. Optimal Practice for Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring: Position Statement From the Anti-

infectives Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit.* 2022 Feb 1;44(1):121-132. doi: 10.1097/FTD.0000000000000944.

10. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, Lodise TP. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):309-16. doi: 10.1128/AAC.01653-13.

11. Dalton BR, Rajakumar I, Langevin A, Ondro C, Sabuda D, Griener TP, Dersch-Mills D, Rennert-May E. Vancomycin area under the curve to minimum inhibitory concentration ratio predicting clinical outcome: a systematic review and meta-analysis with pooled sensitivity and specificity. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Apr;26(4):436-446. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.029.

12. Hospital de Pediatría Garrahan. Formulario farmacoterapéutico. [s.f.]. Disponible en: <https://farmacia.garrahan.gov.ar/Vademecum/Busqueda>

13. Kantasiripitak W, Van Daele R, Gijzen M, Ferrante M, Spriet I, Dreesen E. Software tools for model-informed precision dosing: how well do they satisfy the needs? *Front Pharmacol.* 2020 May 7;11:620. doi: 10.3389/fphar.2020.00620.

14. Cáceres Guido P, Humberto Pavan C, Otamendi E, Bramuglia GF. Principios de estadística Bayesiana y su relación con la farmacocinética aplicada [Principles of Bayesian statistics and its relationship with applied pharmacokinetics]. *Rev Chil Pediatr.* 2020 Oct;91(5):828-837. Spanish. doi: 10.32641/rchped.vi91i5.1594.

15. Alsultan A, Abouelkheir M, Alqahtani S, Aljabri A, Somily AM, Alsubaie S, Alrabiaah A, Bukhari E, Alzamil F. Optimizing Vancomycin Monitoring in Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Sep;37(9):880-885. doi: 10.1097/INF.0000000000001943. Erratum in: *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Jan;39(1):e13.

16. Kreitmeyer K, Pecar A, Mikolajczyk R, von Both U, Huebner J. Pediatric Antibiotic Stewardship: Optimization of Vancomycin Therapy Based on Individual Pharmacokinetics. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Jun 1;40(6):556-562. doi: 10.1097/INF.0000000000003058.

17. Zhang Y, Wang T, Zhang D, You H, Dong Y, Liu Y, Du Q, Sun D, Zhang T, Dong Y. Therapeutic Drug Monitoring Coupled With Bayesian Forecasting Could Prevent Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Renal Insufficiency Patients: A Prospective Study and Pharmacoeconomic Analysis. *Ther Drug Monit.* 2020 Aug;42(4):600-609. doi: 10.1097/FTD.0000000000000750.

18. Stocker SL, Carland JE, Reuter SE, Stacy AE, Schaffer AL, Stefani M, Lau C, Kirubakaran R, Yang JJ, Shen CFJ, Roberts DM, Marriott DJE, Day RO, Brett J. Evaluation of a Pilot Vancomycin Precision Dosing Advisory Service on Target Exposure Attainment Using an Interrupted Time Series Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Jan;109(1):212-221. doi: 10.1002/cpt.2113.

19. Seng JJB, Yong MHA, Peh ZX, Soong JL, Tan MH. Appropriateness of vancomycin therapeutic drug monitoring and its outcomes among non-dialysis patients in a tertiary hospital in Singapore. *Int J Clin Pharm.* 2018 Oct;40(5):977-981. doi: 10.1007/s11096-018-0670-4.

20. Ringenberg T, Robinson C, Meyers R, Degnan L, Shah P, Siu A, Sturgill M. Achievement of Therapeutic Vancomycin Trough Serum Concentrations with Empiric Dosing in Neonatal Intensive Care Unit Patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Jul;34(7):742-7. doi: 10.1097/INF.0000000000000664.

21. Chung E, Lee SE, Abraham T, Saad NN, Gad A. Evaluation of vancomycin target trough attainment with published dosing regimens in the neonatal intensive care unit population. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(1):21-27. doi: 10.3233/NPM-182.

22. Broeker A, Nardecchia M, Klinker KP, Derendorf H, Day RO, Marriott DJ, Carland JE, Stocker SL, Wicha SG. Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Oct;25(10):1286.e1-1286.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2019.02.029.

23. Srinivas NR. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and area under the curve prediction using a single time point strategy: appraisal using peak concentration data. *Biopharm Drug Dispos.* 2015 Dec;36(9):575-86. doi: 10.1002/bdd.1967.

24. Dorajoo SR, Winata CL, Goh JHF, Ooi ST, Somani J, Yeoh LY, Lee SY, Yap CW, Chan A, Chae JW. Optimizing Vancomycin Dosing in Chronic Kidney Disease by Deriving and Implementing a Web-Based Tool Using a Population Pharmacokinetics Analysis. *Front Pharmacol.* 2019 Jun 11;10:641. doi: 10.3389/fphar.2019.00641.

25. Yu YX, Lu J, Lu HD, Li L, Li JJ, Shi L, Duan LF, Zhuang ZW, Xue SD, Shen Y, Tang L. Predictive performance of reported vancomycin population pharmacokinetic model in patients with different renal function status, especially those with augmented renal clearance. *Eur J Hosp Pharm.* 2022 Mar;29(e1):e6-e14. doi: 10.1136/ejpharm-2020-002477.

26. Cáceres Guido P, Perez M, Halac A, Ferrari M, Ibarra M, Licciardone N, Castaños C, Gravina LP, Jimenez C, García Bournissen F, Schaiquevich P. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with pediatric cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Nov;54(11):1801-1810. doi: 10.1002/ppul.24468.

27. Pérez Montilla CA, Schaiquevich PS, Cáceres Guido P, Caraballo RH, Reyes Valenzuela G, Cruz CV, García Bournissen F. An ultrafast ultrahigh-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry method for cannabidiol monitoring in pediatric refractory epilepsy. *Ther Drug Monit.* 2021 Oct 1;43(5):712-717. doi: 10.1097/FTD.0000000000000846.

28. Cáceres Guido P, Riva N, Caraballo R, Reyes G, Huaman M, Gutierrez R, Agostini S, Fabiana Delaven S, Pérez Montilla CA, García Bournissen F, Schaiquevich P. Pharmacokinetics of cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2021 Jan;62(1):e7-e12. doi: 10.1111/epi.16781.

29. Czornyj L, Cáceres Guido P, Bramuglia G, Rodiño A, Feria-Romero I, Lazarowski A. High incidence of persistent subtherapeutic levels of the most common AEDs in children with epilepsy receiving polytherapy. *Epilepsy Res.* 2018 Dec;148:107-114. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.09.008.