



Intervención Farmacéutica en el monitoreo de la terapia con vancomicina en pacientes adultos.

AUTORES:

LUCERO, M; GIUNTA, L; PISAPIA, J

Clínica y Maternidad Suizo Argentina. Buenos Aires. matiashernan.lucero@swissmedical.com.ar

Resumen

Estudio antes-después, prospectivo luego de una Intervención Farmacéutica (IF) que compara los períodos marzo 2014 a febrero de 2015 versus marzo de 2015 a febrero de 2016, sustentado en un Consenso Internacional de Farmacéuticos Especializados de distintas asociaciones americanas sobre la terapéutica con vancomicina (VC). Se incluyeron todos los pacientes de Clínica Médica, UCI y UTI adultos, áreas en las que se efectuó la IF (seguimiento de todos los pacientes con VC, identificación de los pacientes que necesitaban control de vancocinemia (VCM) según el Consenso y su solicitud, análisis y discusión de los resultados con correcciones posológicas sugeridas). Las variables para verificar el cumplimiento del Consenso, en ambos períodos fueron: número de pacientes con VC, número de pacientes que deberían haberse controlado VCM, los controlados reales, en qué momento, número de VCM promedio/paciente, valor de VCM promedio/paciente, % VCM fuera de rango terapéutico y días de tratamiento.

El farmacéutico identificó los pacientes con indicación de VC que requerían determinación de VCM según el Consenso; así como también relevó datos de laboratorio junto con datos de diagnóstico, cultivos, fecha inicio tratamiento, días de tratamiento, posología. Tras la valoración farmacéutica de los datos de interés, por Intervención Farmacéutica se recomendó al médico tratante la realización de

cambios posológicos para adecuar las VCM registrando y cuantificando los cambios efectuados.

De un total de 285 pacientes tratados con VC se identificaron 62 pacientes que requerían control de VCM según el Consenso. Esto ocurrió solo en 28 (45,2%) aunque en comparación con el año anterior (24%) representa un aumento del 88% estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

De los pacientes controlados, el 64% (18/28) tuvo cambio posológico según la IF, y 10 pacientes no tuvieron cambios (7 por no necesitarlo y 3 por finalizar el tratamiento sin modificación). Comparado con el año anterior, hubo un aumento significativo ($p < 0.05$) en el porcentaje de pacientes controlados que tuvieron cambios posológicos (64% vs 20%), 13 cambios fueron por valores por encima y 5 pacientes por debajo del rango terapéutico vs el año anterior en el que todos los cambios fueron por valores supraterapéuticos.

La IF tuvo un impacto muy positivo reflejado en un aumento importante en la adherencia al Consenso y en el número de cambios posológicos efectuados, evidenciando el rol clave del farmacéutico clínico en el control y seguimiento farmacocinético en la terapia individualizada del paciente.

Palabras clave:

VC, monitoreo farmacocinético.



Abstract

A before-after, prospective study after a pharmacist clinical intervention which compares the periods March 2014 to February 2015 versus March 2015 to February 2016, based on an International Consensus of Specialized Pharmacists from different American associations on vancomycin (VC) therapeutics. All the patients from the Medical Clinic unit, ICU and adult UTI were included, areas in which the intervention was performed follow-up of all patients with VC, identification of the patients who needed vancocinemia control (VCM) according to the Consensus and its request, analysis and discussion of the results with suggested dose corrections. The variables to verify compliance with this Consensus, in both periods were: number of patients with VC, number of patients that should have been controlled VCM, the ones who were really controlled, at what time, number VCM average / patient, average VCM value / patient, percentage of VCM outside therapeutic range and days of treatment with VC.

The pharmacist identified the patients with indication of VC who required VCM; as well as relieving the laboratory and diagnostic data, cultures, days of treatment, posology. After the pharmacist evaluation of the data of interest, the clinical pharmacist intervention consisted in recommending dose and posology changes, recording and quantifying the changes carried out.

From a total of 285 patients treated with VC, 62 patients were identified who required control of VCM according to the Consensus. This occurred only in 28 (45.2%) although in comparison with the previous year (24%) it represents a statistically significant 88% increase ($p < 0.05$).

Of the controlled patients, 64% (18/28) had posology change according to IF, and 10 patients had no change (7 because they did not need it and 3 patients completed the treatment without modification). Compared to the previous year, there was a significant increase ($p < 0.05$) in the percentage of controlled patients who had posology changes (64% vs 20%), 13 changes were due to values above and 5 patients below the therapeutic range vs the previous year in which all the changes were by suprathreshold values.

The IF had a very positive impact reflected in a significant increase in the adherence to the Consensus and in the number of posological changes carried out, evidencing the key role of the clinical pharmacist in the control and pharmacokinetic monitoring in the patient individualized therapy.

Keywords:

Vancomycin, pharmacokinetic monitoring.

INTRODUCCIÓN

En la 68.^a Asamblea Mundial de la Salud celebrada en mayo de 2015 se aprobó un plan de acción mundial para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos, incluida la resistencia a los antibióticos (ATB), que es el tipo de farmacoresistencia que más urge atender (1).

Recientes publicaciones de la OMS vuelven a remarcar la problemática a nivel mundial de la creciente resistencia microbiana por el uso inadecuado de los ATB, siendo de especial interés en internación la del *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente (SAMR).

La Vancomicina (VC) es actualmente el tratamiento de primera línea para las infecciones causadas por SAMR. Existe bibliografía que sustenta que el monitoreo terapéutico de VC aumenta significativamente la tasa de eficacia clínica y disminuye la tasa de la nefrotoxicidad (2). Sin embargo, la práctica del monitoreo farmacocinético rutinario de VC ha sido objeto de debate durante muchos años.

La Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad de Farmacéuticos en Enfermedades Infecciosas de EE.UU publicaron un Consenso (3) en 2009 en el cual establecen cuáles son los niveles plasmáticos terapéuticos adecuados en el tratamiento con VC, y pautas para su control y seguimiento, con recomendaciones basadas en la evidencia.

Determinaron que la relación entre el área bajo la curva de concentración sobre la concentración mínima inhibitoria es el parámetro farmacocinético más útil para predecir la eficacia del tratamiento con VC, y se sugirió una relación objetivo de 400 o mayor para erradicar SAMR. En cuanto al seguimiento de las concentraciones séricas en pacientes hemodinámicamente estables con infecciones menores y en tratamientos que superen los 5 días se busca un valor de valle de vancocinemia (VCM) por encima de 10 mg/L. En los casos de infecciones severas, como bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, meningitis y neumonía por SAMR, se recomiendan concentraciones en el valle de 15-20 mg/L, con pautas específicas sobre los momentos de toma de muestras (4). En un trabajo anterior (5) habíamos evaluado el grado de adherencia en nuestra institución a este Consenso Internacional de Farmacéuticos Especializados y observamos muy baja adherencia por lo que se decidió la Intervención Farmacéutica (IF) diaria a fin de lograr mayor adherencia, además de la optimización de los tratamientos.

El monitoreo de drogas para una individualización de la terapia es de suma importancia dentro del rol de los farmacéuticos como integrantes del grupo de profesionales tratantes, es por ello que la OMS propone la formación de equipos multidisciplinarios como una de las estrategias más eficaces para la optimización del uso de los ATB, con activa participación y liderazgo por parte de los farmacéuticos clínicos.



- **OBJETIVOS**

- Evaluar el grado de adherencia al Consenso (3) publicado en la bibliografía en pacientes adultos con IF y compararlo con el obtenido anteriormente sin IF.
- Comparar los cambios posológicos efectuados para adecuar los tratamientos, con y sin IF.

- **MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio antes-después, prospectivo luego de una IF, que compara los periodos marzo 2014 a febrero de 2015 versus marzo de 2015 a febrero de 2016. Se incluyeron todos los pacientes de Clínica Médica, UCI y UTI adultos, áreas en las que se efectuó la IF, la que consistió en seguimiento de todos los pacientes con prescripción de VC, identificación de los pacientes que necesitaban control de VCM según el Consenso y su solicitud, análisis y discusión de los resultados con correcciones posológicas sugeridas.

El farmacéutico identificó los pacientes con indicación de VC que requerían determinación de VCM; además se relevaron los datos de laboratorio y de las historias clínicas en una planilla con datos de diagnóstico, cultivos, fecha inicio tratamiento, días de tratamiento, posología. Tras la valoración farmacéutica de los datos de interés, de acuerdo a la IF se recomendó al médico tratante la realización de cambios posológicos consensuados registrando y cuantificando los cambios efectuados.

Las variables para verificar el cumplimiento del Consenso, en ambos periodos fueron: número de pacientes con VC, número de pacientes que deberían haberse controlado, los controlados reales, en qué momento,

número de VCM promedio/paciente, VCM promedio/paciente, % VCM fuera de rango terapéutico y días de tratamiento.

Se incluyeron todos los pacientes de Clínica Médica, UCI y UTI adultos, áreas en las que se efectuó la IF. Se registraron y cuantificaron los cambios posológicos efectuados.

Se comparó el % de pacientes controlados y el % de pacientes con cambios posológicos efectuados en ambos periodos; y se verificó la significancia estadística (test x²).

- **RESULTADOS**

De un total de 285 pacientes tratados con VC se hallaron 62 pacientes a los que según el Consenso se les debería haber determinado VCM. Esto ocurrió solo en 28 (45,2%), que en comparación con el año anterior (24%) representa un aumento del 88% estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

De los pacientes controlados, el 64% (18/28) tuvo cambio posológico según la IF, y 10 pacientes no (7 por no necesitarlo y 3 por finalizar el tratamiento sin modificación). Comparado con al año anterior, hubo un aumento significativo ($p < 0.05$) en el porcentaje de pacientes controlados que tuvieron cambios posológicos (64% vs 20%), 13 cambios fueron por valores por encima y 5 por debajo del rango terapéutico recomendado por el Consenso, versus el año anterior en el que todos los cambios fueron por valores supraterapéuticos. (Tabla 1)

	2014/2015	2015/2016
N° ptes con VC	195	285
Control según consenso	41 (21%)	62 (22%)
Controlados reales	10	28
% Controlados reales	24%	45%
N° ptes con cambio posol.	2	18
% ptes con cambio posol.	20%	64%
N° VCM promedio/pte	3.4	2.1
VCM promedio/pte	10.6	15.9
N° VCM fuera de rango	16/34	22/59
% VCM fuera de rango	47%	37%
Días prom. tratamiento	8.5	10.3
N° ptes c/ VCM en rango	*	10
% N° ptes c/ VCM en rango	*	36%

p<0.05

Tabla 1: Comparación de variables para verificar cumplimiento del consenso internacional de Farmacéuticos sobre terapéutica con VC

• DISCUSIÓN

En las últimas décadas en numerosas publicaciones otros autores claramente demostraron el valor y el impacto sanitario y económico que tienen las IF; entre ellas en la reducción de efectos adversos prevenibles (6), en la disminución de tiempos de estadía en internación (7), en la reducción de la mortalidad (8) y en la reducción de los gastos asociados a medicamentos (9). En nuestra institución los datos obtenidos muestran que la IF propició un aumento muy importante en el número de cambios posológicos lo que

demuestra la efectividad de la IF en la optimización de los tratamientos.

Si bien la adherencia al Consenso casi se duplicó (45,2% vs 24%), todavía se mantuvo baja, esto en parte se puede deber a la baja adherencia en la UTI, en la que además el pedido de las VCM debía realizarlo solo el terapeuta; se lograría mayor adherencia si todos los pedidos de VCM los pudiera realizar el farmacéutico clínico.

Es importante señalar que la nefrotoxicidad asociada a VC relacionada con los



valores por encima del rango terapéutico recomendado, se asocia con un aumento de los costos médicos directos (10), y las concentraciones plasmáticas por debajo de los valores mínimos no solo complican la eficacia del tratamiento sino también influyen para aumentar la resistencia, lo que también conlleva a un aumento de costos a futuro, ambas situaciones podrían evitarse con la optimización de los tratamientos a través de monitoreos farmacocinéticos que aseguren que el régimen posológico elegido es el adecuado para mantener los niveles plasmáticos dentro de los valores recomendados.

El monitoreo de drogas para la individualización de las terapias hace imprescindible el rol del farmacéutico clínico como integrante del grupo interdisciplinario tratante, encargándose del seguimiento, control y de las modificaciones necesarias para su optimización.

- **CONCLUSIONES**

La IF tuvo un impacto muy positivo reflejado en un aumento importante en la adherencia al Consenso y en el número de cambios posológicos efectuados, evidenciando el rol clave del farmacéutico clínico en el control y seguimiento farmacocinético en la terapia individualizada del paciente.



Referencias bibliográficas

1- Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos (2015), World Health Organization Ginebra, Suiza. Recuperado de <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>

2- Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society.

Zhi-Kang Ye, Yao-Long Chen, Ken Chen, Xiang-Lin Zhang, Guan-Hua Du, Bei He, Da-Kui Li, You-Ning Liu, Ke-Hu Yang, Ying-Yuan Zhang, et al.

J Antimicrob Chemother. 2016 Jul 11; dkw254. Published online 2016 Jul 11. doi: 10.1093/jac/dkw254

3- Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists.

Michael J. Rybak, Ben M. Lomaestro, John C. Rotschafer, Robert C. Moellering, Willam A. Craig, Marianne Billeter, Joseph R. Dalovisio, Donald P. Levine

Clin Infect Dis. 2009 Aug 1; 49(3): 325–327. doi: 10.1086/600877

4 - Recomendaciones para la monitorización de ATB en pacientes críticos ingresados en UCI.

Francisco Alvarez-Lerma, Pedro Olaechea, Santiago Grau, Mónica Marín, Alfonso Domínguez, José Martínez-Lanao, Dolores Soy, Manuel Alos, María Victoria Calvo, Belén Sádaba, et al.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008 Apr; 26(4): 230–239.

5- Monitoreo terapéutico de VC en pacientes adultos hospitalizados.

Lucero M; Giunta L; Pisapia J. XV Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria. AAFH 2015. Rosario Nov. 2015. Argentina.

6- The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II.

L. L. Leape, T. A. Brennan, N. Laird, A. G. Lawthers, A. R. Localio, B. A. Barnes, L. Hebert, J. P. Newhouse, P. C. Weiler, H. Hiatt

N Engl J Med. 1991 Feb 7; 324(6): 377–384. doi: 10.1056/NEJM199102073240605

7- Pharmacist influence on economic and morbidity outcomes in a tertiary care teaching hospital.

W. L. Boyko, Jr, P. J. Yurkowski, M. F. Ivey, J. A. Armitstead, B. L. Roberts

Am J Health Syst Pharm. 1997 Jul 15; 54(14): 1591–1595.

8- Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates.

C. A. Bond, Cynthia L. Raehl

Pharmacotherapy. 2007 Apr; 27(4): 481–493. doi: 10.1592/phco.27.4.481

9- Cost savings from having a clinical pharmacist work part-time in a medical intensive care unit.

S. L. Baldinger, M. S. Chow, R. H. Gannon, E. T. Kelly, 3rd

Am J Health Syst Pharm. 1997 Dec 15; 54(24): 2811–2814.

Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005;62(15):1596–1605.

10- The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time.

Jeffres M. N. (2017). *Drugs*, 77(11), 1143–1154.