INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 007-2021

Dosaje sérico de vancomicina

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 09 de marzo del 2021

Firmado digitalmente por ALIAGA LLERENA DE NUÑEZ Karina Mayra FAU 20514964778 hard
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 26.03.2021 21:49:59 -05:00

MC. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Karina Aliaga
Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 007-2021. Dosaje sérico de vancomicina. Lima, marzo del 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:
Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

http://www.inen.sld.pe
mesadepartesvirtualufets@inen.sld.pe

INDICE

I. RESUMEN EJECTIVO 4
II. ANTECEDENTES 5
III. DATOS DE LA SOLICITUD 5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 6
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 7
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA 10
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD 16
VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS 17
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO 17
X. DISCUSION 17
XI. CONCLUSIONES 18

I. RESUMEN EJECTIVO

1. El servicio de infectología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas solicita la evaluación de tecnología sanitaria dosaje sérico de vancomicina.

2. Aunque actualmente el uso de la vancomicina en infecciones severas causadas por el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) tiene un alcance mundial, su aplicación presenta serias limitantes debido a su toxicidad renal y la dificultad de alcanzar la dosis terapéutica efectiva en sangre.

3. Revisiones sistemáticas que incluyeron una gran cantidad de pacientes encontraron una asociación importante entre la exposición de vancomicina con el desarrollo de insuficiencia renal aguda. Reportes sostienen la necesidad de aplicar métodos que permitan predecir y prevenir el desarrollo de toxicidad por el uso de vancomicina.

4. Revisión sistemáticas y metaanálisis evaluaron la eficacia clínica y la seguridad de la dosis de carga de vancomicina en comparación con su dosis convencional en el tratamiento de infecciones. El dosaje de vancomicina determino que el grupo de pacientes que recibió la dosis de carga tuvo una tasa de cumplimiento significativamente mayor de la dosis convencional sin aumentar el riesgo de toxicidad renal. Otros metaanálisis y revisiones sistemáticas evaluaron la asociación entre los niveles valle obtenidos por dosaje sérico y el riesgo de insuficiencia renal. Los niveles séricos mayores de 15 mg/L se asociaron con insuficiencia renal. La probabilidad de un evento nefrotóxico aumentó en función de la concentración mínima sérica de vancomicina y la duración del tratamiento con el antibiótico.

5. Los pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas suelen cursar con neutropenia en algún momento de su evolución. Además, el tratamiento con quimioterapia produce neutropenia en un porcentaje importante de pacientes. Revisiones sistemáticas estudiaron la dosificación sérica de vancomicina en adultos con neoplasias hematológicas o neutropenia. La proporción de pacientes con niveles subterapéuticos oscilo entre el 32-88% de los pacientes con neutropenia o portadores de neoplasias hematológicas. Se determinó que el aclaramiento de vancomicina (CLva) fue significativamente mayor en esta población. Estas revisiones concluyen que los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia presentan concentraciones subóptimas de vancomicina y la aplicación del dosaje sérico del antibiótico podría permitirnos modificar la dosis para llegar a valores óptimos terapéuticos.

6. Los pacientes pediátricos con diagnostico oncológico representan una población de pacientes donde los niveles séricos de vancomicina no llegan a ser óptimos. Una revisión sistemática evaluó los niveles séricos valle de la aplicación de vancomicina en pacientes pediátricos con diagnostico oncológico. Se determinó que los niveles valles ≥15 mg/L aumentaron la nefrotoxicidad significativamente. Otro estudio calculo la concentración mínima de vancomicina a través del dosaje sérico del antibiótico y encontró que las concentraciones subterapéuticas fueron altas en los pacientes pediátricos. La determinación del nivel por debajo del valor terapéutico solicitado permitió el aumento de la dosis utilizado y el alcance de posteriores niveles óptimos de vancomicina en esta población.

7. En el Perú se realiza el dosaje sérico de vancomicina. Las agencias reguladoras como la FDA han aprobado el uso de esta tecnología en los pacientes que cursan infecciones por SARM.

8. El kit marca Abbott para dosaje de vancomicina es la tecnología solicitada, la cual estaría dirigida a todo paciente que recibe tratamiento con vancomicina. La adquisición de esta tecnología se realizaría a través de los distribuidores ROCHEM BIOCARE y Sistemas Analíticos.

9. El impacto económico del dosaje sérico de vancomicina para el INEN es incierto, es necesario realizar un análisis de impacto presupuestario para estimar cuantitativamente el gasto sanitario del uso de esta prueba en la población con tratamiento de vancomicina.

10. Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS emite una opinión favorable para el uso del dosaje sérico de vancomicina en los pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y en los pacientes que iniciaron tratamiento con vancomicina empíricamente por infecciones severas.

II. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el departamento de Infectología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en relación a la implementación del kit para dosaje sérico de vancomicina en los pacientes con diagnostico oncológico.

III.DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada	Dosaje sérico de vancomicina
Indicación específica	Pacientes con diagnóstico oncológico que cursan con un proceso infeccioso por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y los pacientes con infecciones que empíricamente reciben tratamiento con vancomicina
Población	Pacientes con diagnóstico oncológico que cursan con un proceso infeccioso por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y los pacientes con infecciones severas que empíricamente iniciaron tratamiento con vancomicina

IV.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

A. PREGUNTA CLÍNICA

En la población de pacientes con diagnóstico oncológico que cursan con infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y los pacientes con infecciones severas que empíricamente iniciaron tratamiento con vancomicina, ¿Cuál es la utilidad de la aplicación del dosaje sérico de vancomicina?

P	Pacientes con diagnóstico oncológico que cursan con infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y los pacientes con infecciones severas que empíricamente iniciaron tratamiento con vancomicina
I	Aplicación del dosaje sérico de vancomicina
C	Aplicación de vancomicina a dosis horaria según peso del paciente sin dosaje
O	• Menor riesgo de nefrotoxicidad • Dosis optimas en pacientes con neutropenia • Dosis optimas en pacientes con obesidad • Dosis optimas en pacientes pediátricos

B. RECOLECCIÒN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

FUENTES DE INFORMACIÓN:

- De acceso libre
  - Bases de datos: Pubmed

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicadas en los últimos 5 años. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada

Registro	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	**<u>Árbol de búsqueda</u>** ("Vancomycin"[Mesh] OR "Vancomycin"[Tiab] OR "Diatracin"[Tiab] OR Vancomicin*[Tiab] OR Vancocin[Tiab]) AND ("Neutropenia"[Mesh] OR "Neutropenia"[Tiab] OR "neutropenic"[Tiab]) AND ("Transplantation"[Mesh] OR "Transplant*"[Tiab]) **<u>INTERVENCIÓN:</u>** #1: ("Vancomycin"[Mesh] OR "Vancomycin"[Tiab] OR "Diatracin"[Tiab] OR Vancomicin*[Tiab] OR Vancocin[Tiab]) #2: ("Neutropenia"[Mesh] OR "Neutropenia"[Tiab] OR "neutropenic"[Tiab]) #3: ("Transplantation"[Mesh] OR "Transplant*"[Tiab]) **<u>Estrategia final:</u>** **<u>#1 AND #2 AND #3</u>** ("Vancomycin"[Mesh] OR "Vancomycin"[Tiab] OR "Diatracin"[Tiab] OR Vancomicin*[Tiab] OR Vancocin[Tiab]) AND ("Neutropenia"[Mesh] OR "Neutropenia"[Tiab] OR "neutropenic"[Tiab]) AND ("Transplantation"[Mesh] OR "Transplant*"[Tiab])	**139 estudios** **17 fueron incluidos**

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La vancomicina es un antibiótico que actúa a nivel de los residuos D-Ala-D-Ala de pared celular bacteriana, previniendo la transglicolización y la transpeptidación.[1] El tiempo de vida media (T1/2) se define como el tiempo transcurrido hasta que la concentración sérica se reduce a la mitad. La vancomicina tiene un tiempo de vida

[1] Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal LP, Reyes J, Munita JM, Arias CA. Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina [Resistance to "last resort" antibiotics in Gram-positive cocci: The post-vancomycin era]. Biomedica. 2014 Apr;34 Suppl 1(0 1):191-208. Spanish. doi: 10.1590/S0120-41572014000500022. PMID: 24968051; PMCID: PMC4435674.

media de 5-11 horas, se une el 50% a las proteínas séricas siendo hasta el 80% eliminada por vía renal.[2] El margen terapéutico de la vancomicina es el establecido entre la concentración mínima eficaz (CME) y la concentración mínima toxica (CMT). Es en este rango donde debe mantenerse los niveles séricos de vancomicina para obtener eficacia antibiótica. Si los niveles séricos están por encima de la CMT aumenta la presentación de eventos tóxicos secundarios al antibiótico. Mientras que los niveles por debajo de la CME se caracterizan por la falta de efecto farmacológico.[3] Después que la vancomicina alcanza un nivel sérico estacionario definimos el nivel pico del medicamento como el punto máximo de concentración dentro del estado estacionario (alcanzado luego de la administración de una nueva dosis) y al nivel valle como el punto mínimo alcanzado de concentración del antibiótico (antes de administrar una nueva dosis del mismo).[4]

La magnitud de la respuesta farmacológica es proporcional a la concentración del medicamento en el lugar de acción; dado que su cuantificación a este nivel no es factible, se recurre a la medición de su concentración sérica lo cual orienta acerca del efecto clínico.[5] La vancomicina presenta una acción antibacteriana dependiente de la concentración-tiempo ABC/CMI (Área bajo la curva/Concentración mínima inhibitoria). Para el caso de la vancomicina el objetivo es mantener un ABC/CMI por encima de 400, lo cual se ha sugerido como el punto de corte predictivo del éxito de la terapia antibiótica.[6-7] Sin embargo, la dificultad en los diferentes centros de salud para la obtención del parámetro ABC/CMI ha llevado al uso de subrogados que se asocien con niveles séricas terapéuticos adecuadas. El seguimiento de la vancomicina se ha centrado sobre el mantenimiento de las concentraciones mínimas séricas entre 15-20 mg/L para infecciones graves secundarias por MRSA. La recomendación para mantener las concentraciones mínimas séricas entre estos niveles para infecciones

[2] Vancomycin drug information [Internet]. Uptodate. [citado 22 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/search?search=vancomycin&x=0&y=0.

[3] Aquino R, Aguilar C. Guía para establecer las bases de la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos de administración oral [Tesis]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003.

[4] Cerezo E. Cuantificación de los Niveles Plasmáticos de Vancomicina en Neonatos con tratamiento Antimicrobiano del Área de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt [Tesis]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2005.

[5] Crouthamel WG. Fundamentals of clinical pharmacokinetics. J Pharm Sci. 2013;65(6):933.

[6] Carrillo Esper R, Zavaleta Bustos M, Álvarez Alcántara H, Córdova C, María D, Córdova C, et al. La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. Rev Fac Med México. junio de 2013;56(3):5-11.

[7] Sörgel F, Höhl R, Glaser R, Stelzer C, Munz M, Vormittag M, et al. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika in der Intensivmedizin. Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin [Internet]. 24 de octubre 2016 [citado 14 de enero de 2017]; Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s00063-016-0185-5.

por MRSA se ha integrado en la práctica.[8-9]—Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los valores mínimos pueden no ser un sustituto óptimo para determinar los valores terapéuticos de vancomicina sérica, por lo cual vuelve relevante la necesidad de realizar un dosaje sérico continuo de vancomicina en los pacientes a través de la determinación de los niveles pico y valle.[10-11]

Aunque actualmente el uso de la vancomicina en infecciones graves causadas por SARM tenga un alcance mundial, su aplicación presenta serias limitantes debido a su toxicidad y dosis efectiva alcanzada en sangre al ser administradas.[12-13] Abhisekh Sinha Ray y colaboradores realizaron una revisión sistemática sobre los resultados de función renal de aproximadamente 4033 pacientes. Un grupo de pacientes fue tratado con vancomicina intravenosa mientras que el otro grupo de control fue tratado con un antibiótico no glicopéptido. Los resultados sugirieron que el tratamiento con vancomicina se asoció con un mayor riesgo de toxicidad renal.[14] Otros estudios resaltaron la importancia de alcanzar los niveles terapéuticos en sangre de los antibióticos para evitar el fracaso clínico y el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos. Un estudio prospectivo observacional demostró que menos del 40% de los pacientes de unidad de cuidados intensivos (UCI) alcanzaron concentraciones séricas mínimas terapéuticas de vancomicina durante los primeros días de terapia debido a tasas de aclaramiento más altas. El estudio revela desafíos significativos en el uso de vancomicina en pacientes críticamente enfermos y la necesidad de pautas más claras con respecto a la dosificación y la monitorización de la vancomicina para

---

[8] Lodise TP, Graves J, Evans A et al. Relationship between vancomycin MIC and failure mong patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(9):3315-3320.

[9] Chung J, Oh JM, Cho EM et al. Optimal dose of vancomycin for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* 2011; 39(6):1030-1037.

[10] Mohr JF, Murray BE. Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused y methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.*2007; 44(12):1536-1542.

[11] Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev.*2014; 77:50-57.

[12] Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal LP, Reyes J, Munita JM, Arias CA. Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina [Resistance to "last resort" antibiotics in Gram-positive cocci: The post-vancomycin era]. Biomedica. 2014 Apr;34 Suppl 1(0 1):191-208. Spanish. doi: 10.1590/S0120-41572014000500022. PMID: 24968051; PMCID: PMC4435674.

[13] Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal LP, Reyes J, Munita JM, Arias CA. Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina [Resistance to "last resort" antibiotics in Gram-positive cocci: The post-vancomycin era]. Biomedica. 2014 Apr;34 Suppl 1(0 1):191-208. Spanish.

[14] Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu AS. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Dec 7;11(12):2132-2140. doi: 10.2215/CJN.05920616. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895134; PMCID: PMC5142072.

algunos subgrupos de pacientes.[15]

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicados en las últimas décadas; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación. Luego de la obtención de los artículos se revisaron las referencias y se clasificaron en 4 escenarios donde se aplica el uso de la tecnología evaluada.

ETS	NOMBRE DE LA RS O MA	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD EVIDENCIA
Dosaje de vancomicina Escenario 1: Nefrotoxicidad	The clinical efficacy and safety of vancomycin loading dose. **Mei, Hekun MS; Wang, Jin MS; Che, Haoyue MS; Wang, Rui MS; Cai, Yun PhD**[16]	Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar a través del dosaje serico la eficacia clínica y la seguridad de la dosis de carga de vancomicina en comparación con su dosis convencional en el tratamiento de infecciones. Los pacientes que recibieron la dosis de carga tuvieron una tasa de cumplimiento significativamente mayor de la concentración mínima sérica de 15-20 mg/L (OR = 3,06; IC del 95% = 1,15 a 8,15; P = 0,03) y una incidencia de nefrotoxicidad significativamente menor (OR = 0,59, 95%) que los pacientes que recibieron la dosis convencional. **Conclusión: El dosaje sérico de la vancomicina permitió reconocer que la dosis de carga de vancomicina aumenta el logro de la concentración terapéutica sin generar un riesgo adicional de nefrotoxicidad.**	Calidad: Alta
Escenario 1: Nefrotoxicid	Systematic review and meta-analysis of	El propósito de esta revisión sistemática es determinar el potencial de nefrotoxicidad a través del dosaje	Calidad: Alta

[15] Bakke V, Sporsem H, Von der Lippe E, Nordøy I, Lao Y, Nyrerød HC, Sandvik L, Hårvig KR, Bugge JF, Helset E. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. Acta Anaesthesiol Scand. 2017 Jul;61(6):627-635. doi: 10.1111/aas.12897. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28444760; PMCID: PMC5485054.

[16] Mei, Hekun MS; Wang, Jin MS; Che, Haoyue MS; Wang, Rui MS; Cai, Yun PhD∗ The clinical efficacy and safety of vancomycin loading dose, Medicine: October 2019 - Volume 98 - Issue 43 - p e17639.

ad	vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. Antimicrob Agents Chemother. **Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP.**[17]	sérico de los niveles valles altos de vancomicina. Los niveles valle más alto (≥15 mg/litro) se asocian con mayor probabilidad de nefrotoxicidad (OR 2,67; IC del 95%, 1,95 a 3,65) en relación con los niveles valle inferiores de <15 mg/litro. **Conclusión: Existe una relación exposición-nefrotoxicidad obtenida con el dosaje sérico de la vancomicina. La probabilidad de un evento nefrotóxico aumentó en función de la concentración mínima y la duración del tratamiento.**	
Escenario 2: Neutropenia y cáncer	Vancomycin dosing in neutropenic patients. **Haeseker MB, Croes S, Neef C, Bruggeman CA, Stolk LM, Verbon A.**[18]	El objetivo fue comparar los parámetros farmacocinéticos de la vancomicina en pacientes con y sin neutropenia a través del dosaje sérico. Los pacientes con neutropenia (n = 56) tuvieron un mayor aclaramiento de vancomicina (CLva), 67 (± 26) ml / min, en comparación con los pacientes sin neutropenia (n = 115), CLva 50 (± 22) ml / min (p <0,001). **Conclusión: La aplicación del dosaje sérico de vancomicina detecta a los pacientes con neutropenia con dosis subterapeutica de vancomicina y podría permitir el aumento de la dosis diaria en pacientes con neutropenia para llegar a niveles terapéuticos y prevenir el fracaso de la terapia y superar la toxicidad.**	Calidad: Alta
Escenario 2: Neutropenia y cáncer	A Systematic Review of Vancomycin Dosing in Patients with Hematologic Malignancies or Neutropenia.	Se realizó una revisión sistemática con el objetivo de La proporción de pacientes con niveles mínimos subterapéuticos oscilo entre el 32-88%. El aclaramiento de vancomicina (CLva) tendía a ser mayor en pacientes con neoplasias	Calidad: Alta

[17] Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Feb;57(2):734-44. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP.

[18] Vancomycin dosing in neutropenic patients. PLoS One. 2014 Nov 12;9(11):e112008. Haeseker MB, Croes S, Neef C, Bruggeman CA, Stolk LM, Verbon A.

	Infect Drug Resist. **He N, Dong F, Liu W, Zhai S.**[19]	hematológicas o neutropenia, mientras que el volumen de distribución (V) parecía ser comparable en ambos grupos. **Conclusión: La dosificación convencional de vancomicina conduce a una concentración subóptima en pacientes con neoplasia hematológica o neutropenia. La detección sérica de vancomicina puede reducir el riesgo de nefrotoxicidad. Estos hallazgos requieren más investigación.**	
Escenario 2: Neutropenia y cáncer	Optimization of Vancomycin Dosing Regimen in Cancer Patients using Pharmacokinetic /Pharmacodynamic Modeling **Saeed Alqahtani Abdullah Almatrafi Norah Bin Aydan Meshari Alqahtani Faisal Alzamil Abdullah Alsultan Yousif Asiri.**[20]	Se elaboró un estudio donde se estudió y comparó la farmacocinética de la vancomicina en pacientes con cáncer y sin cáncer.Se analizaron 448 muestras de sangre Este análisis mostró que los pacientes con cáncer mostraron un aclaramiento de vancomicina significativamente mayor que los pacientes sin cáncer (p = 0,002), mientras que el volumen de distribución (V) resultó ser similar en ambos grupos (p = 0,83). **Conclusiones Los hallazgos de este estudio mostraron que los pacientes con cáncer tienen niveles más bajos de vancomicina debido a un aclaramiento más alto que los pacientes sin cáncer.**	
Escenario 3: Obesidad	The effect of body mass index and creatinine clearance on serum trough concentration of vancomycin in adult patients.	Se evaluó la relación del IMC y el aclaramiento de creatinina en las concentraciones séricas de vancomicina. Obesidad IMC ≥ 24 kg. Los pacientes con sobrepeso tuvieron menor concentración de vancomicina (OR = 0.171, 95% CI 0.08-0.33, P<0.001), y los pacientes	

[19] A Systematic Review of Vancomycin Dosing in Patients with Hematologic Malignancies or Neutropenia. Infect Drug Resist. 2020 Jun 16; 13:1807-1821.

[20] Optimization of Vancomycin Dosing Regimen in Cancer Patients using Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling. Saeed Alqahtani, Abdullah Almatrafi, Norah Bin, Aydan Meshari, Alqahtani Faisal, Alzamil Abdullah, Alsultan Yousif Asiri

	Pan, Y., He, X., Yao, X. et al.[21]	con CrCl bajo tuvieron mayor concentración (OR = 3.425, 95% CI 1.77-6.62, P < 0.001). IMC y CrCl son factores independientes que se asocian a la concentración sérica de vancomicina. Se ajusto la dosis de vancomicina (1000 mg cada 12 ha 1000 mg cada 8 h) a algunos pacientes con IMC alto (≥ 24 kg/m2) alcanzaron la concentración mínima efectiva después del ajuste de dosis. **Conclusión: El dosaje de vancomicina permitió detectar los pacientes con dosis suboptimas y ajustar la dosis para llegar a dosis terapéuticas en pacientes con obesidad (IMC ≥ 24 kg).**	
Escenario 4:	Clinical evaluation of vancomycin dosage in pediatric oncology patients. **Sanders SJ, Bijleveld YA, Sinkeler F, Kemper EM, Pajkrt D, van de Wetering M, van Eijkelenburg NK, Mathôt RA.**[22]	Sanders diseño un estudio retrospectivo enrolando todos los pacientes de oncología pediátrica hospitalizados y tratados con vancomicina. Se calculó la concentración mínima de vancomicina (8-15 mg/L) a través de la monitorización sérica de los fármacos. El porcentaje de concentraciones subterapéuticas fue del 68% (<6 años; n=71), 56% (6-12 años; n=36) y 24% (>12 años; n=17). **Conclusión: El dosaje sérico de vancomicina permite determinar niveles suboptimo en población pediátrica con diagnostico oncológico.**	

[21] Pan, Y., He, X., Yao, X. et al. The effect of body mass index and creatinine clearance on serum trough concentration of vancomycin in adult patients. BMC Infect Dis 20, 341 (2020). https://doi.org/10.1186/s12879-020-05067-7.

[22] Sanders SJ, Bijleveld YA, Sinkeler F, Kemper EM, Pajkrt D, van de Wetering M, van Eijkelenburg NK, Mathôt RA. Clinical evaluation of vancomycin dosage in pediatric oncology patients. Pediatr Infect Dis J. 2014 Jul;33(7):731-3. doi: 10.1097/INF.0000000000000268. PMID: 24445830.

Escenario N°1: Dosaje sérico de vancomicina en relación a la nefrotoxicidad

Abhisekh Sinha Ray y colaboradores[23] realizaron una revisión sistemática sobre la búsqueda en PubMed y Cochrane Library desde 1990-2015 que incluyo un total de 4033 pacientes. La evidencia sugirió que el tratamiento con vancomicina se asocia con un mayor riesgo de IRA, con un riesgo relativo de 2,45 (IC 95%, 1,69-3,55). La revisión concluye que existe un riesgo claro de insuficiencia renal asociado con la vancomicina y que es necesario la aplicación de métodos que permitan predecir y prevenir el desarrollo de IRA en los pacientes.

Mei Hekun y colaboradores realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la dosis de carga de vancomicina en comparación con su dosis convencional en el tratamiento de infecciones. Luego de realizar una búsqueda en la base de datos desde su inicio hasta el 5 de mayo de 2019, se seleccionaron para el análisis 2 ensayos clínicos y 7 estudios de cohortes que incluían 2816 pacientes infectados, en los que se disponía de concentraciones séricas mínimas de vancomicina después del uso de dosis de carga de vancomicina u otros resultados. El dosaje de vancomicina determino que el grupo de pacientes que recibió la dosis de carga tuvo una tasa de cumplimiento significativamente mayor de la concentración mínima sérica de 15-20 mg/L (OR = 3,06; IC del 95% = 1,15 a 8,15; P = 0,03) y una incidencia de nefrotoxicidad significativamente menor (OR = 0,59, 95%). % IC = 0,40-0,87; P = 0,008; I2 = 29%) en comparación con el grupo de pacientes que recibió el tratamiento sin dosis de carga.

Ioannis Bellos y colaboradores [24] realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar la asociación entre los niveles valle y el riesgo de insuficiencia renal (IRA). Incluyeron finalmente 60 estudios, enrolando 13,304 pacientes. Determinaron que los niveles mayores de 15 mg/L se asociaron con IRA, teniendo una sensibilidad del 62,6% (IC del 95%: 55,6-69,2) y una especificidad del 65,5% (IC del 95%: 58,9-71,6). Mientras se aplicaba un umbral mayor de 20 mg/L, obtuvo una sensibilidad del 42,9% (IC del 95%: 34-52,2) y una especificidad del 82,5% (IC del 95%: 73,9-88,8). Los autores concluyeron que el aumento de los niveles valle se correlaciona con un aumento significativo del riesgo de nefrotoxicidad. De la misma forma, Van Hal SJ y su grupo de investigación realizaron una revisión sistemática con el objetivo de determinar la asociación de nefrotoxicidad con niveles valle altos durante la práctica clínica. Luego de incluir 15 estudios durante el periodo 1995-2012. Los pacientes con niveles valle ≥15 mg/litro se asociaron con mayor probabilidad de nefrotoxicidad ([OR], 2,67; IC del 95%, 1,95-3,65) en relación con los valles inferiores de <15 mg/litro. Al igual que con el trabajo de Ioannis Bellos se concluye que la probabilidad de un evento nefrotóxico aumentó en función de la concentración mínima y la duración del tratamiento con vancomicina.

---

[23] Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu AS. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Dec 7;11(12):2132-2140. doi: 10.2215/CJN.05920616. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895134; PMCID: PMC5142072.

[24] Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Feb;57(2):734-44.

Escenario N°2: Dosaje sérico de vancomicina en pacientes con neutropenia y cáncer

Los pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas suelen cursar con neutropenia en algún momento de su evolución. Además, el tratamiento con quimioterapia produce neutropenia en un porcentaje importante de pacientes.[25]

He N y colaboradores realizaron una revisión sistemática desde julio 2018 hasta abril del 2020. Se incluyeron 23 estudios sobre la dosificación sérica de vancomicina en adultos con neoplasias hematológicas o neutropenia y posteriormente se hizo un análisis descriptivo. La proporción de pacientes con niveles mínimos subterapéuticos oscilo entre el 32-88%. El aclaramiento de vancomicina (CLva) fue significativamente mayor en pacientes con neoplasias hematológicas (110.1 vs 71.2; p=0.005) o neutropenia (67 vs 50; p<0.001). De la misma forma, Haeseker MB y colaboradores compararon los parámetros farmacocinéticos de la vancomicina en pacientes con y sin neutropenia. Midieron rutinariamente las concentraciones plasmáticas pico y valle de vancomicina de 171 pacientes. Los resultados determinaron que los pacientes con neutropenia (n=56) tuvieron un mayor aclaramiento de vancomicina, 67 (± 26) ml/min, en comparación con los pacientes sin neutropenia (n = 115), CLva 50 (± 22) ml/min (p <0,001). Los pacientes con neutropenia necesitaron dosis un 33% más altas de ATB para lograr una concentración adecuada (AUC24 ≥ 400 mg × h/L). Saeed Alqahtani y colaboradores elaboraron un estudio donde se estudió y comparó la farmacocinética de la vancomicina en pacientes con cáncer y sin cáncer. Se analizaron 448 muestras de sangre de 147 pacientes enrolados en este estudio, de los cuales 73 pacientes tenían cáncer y 74 pacientes no tenían cáncer. El análisis farmacocinético se realizó con Monolix versión 4.4 y se compararon los parámetros farmacocinéticos en ambos grupos (cáncer frente a no cáncer). Los niveles de vancomicina fueron significativamente menores en los pacientes con cáncer (p = 0,00104). Este análisis mostró que los pacientes con cáncer mostraron un aclaramiento de vancomicina significativamente mayor que los pacientes sin cáncer (p = 0,002).

Estas revisiones concluyen que los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia presentan concentraciones subóptimas de vancomicina y la aplicación del dosaje sérico del antibiótico podría permitirnos modificar la dosis para llegar a valores óptimos terapéuticos.

Escenario N°3: Dosaje sérico de vancomicina en pacientes con sobrepeso

Yuyan Pan y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo recopilando información de adultos (n=204) con tratamiento con vancomicina 1000 mg c/ 12 horas y se sometieron a monitorización sérica, desde enero 2017 hasta enero 2019. Se evaluó la relación del IMC y el aclaramiento de creatinina en las concentraciones séricas de vancomicina y se determinó paciente con sobrepeso a todo paciente con IMC ≥ 24 kg. Los pacientes con sobrepeso tuvieron menor concentración de vancomicina (OR = 0.171, 95% CI 0.08-0.33, P<0.001), y los pacientes con CrCl bajo tuvieron mayor concentración (OR = 3.425, 95% CI 1.77-6.62, P < 0.001).

Lo importante de este estudio es que el dosaje sérico permitió el cambio de la dosis en un grupo de pacientes con niveles séricos subóptimos. Se ajustó la dosis de

[25] Lustberg MB. Management of neutropenia in cancer patients. Clin Adv Hematol Oncol. 2012 Dec;10(12):825-6. PMID: 23271355; PMCID: PMC4059501.

vancomicina (1000 mg cada 12 ha 1000 mg cada 8 h) a algunos pacientes con IMC alto (≥ 24 kg/m2) lo que les permitió alcanzar la concentración mínima efectiva. Este estudio permite determinar que los pacientes con IMC alto presentan una alteración en la distribución normal de la vancomicina lo cual deriva en una dosis sérica subóptima y que la aplicación del dosaje sérico permite optimizar los valores séricos de este antibiótico.

Escenario N°4: Dosaje sérico de vancomicina en pacientes pediátricos

Lodi Fiorito y colaboradores[26] realizaron una revisión sistemática con el objetivo de determinar los predictores de nefrotoxicidad asociados con la vancomicina en la edad pediátrica. Los niveles valle ≥15 mg/L aumentaron la nefrotoxicidad en 2.7 veces (OR 2.71; IC del 95%: 1.82-4.05; I (2) = 40%; Q=0.09). Estas probabilidades aumentaron aún más entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos pediátricos (OR, 3,61; IC del 95%: 1,21-10,74; I (2) = 45%; Q = 0,18).

Otro estudio, realizado por Sanders y su equipo de trabajo, enrolo pacientes con diagnostico oncológico en edad pediátrica hospitalizados y tratados con vancomicina, desde enero del 2005 hasta diciembre del 2009. Se calculó la concentración mínima de vancomicina (8-15 mg/L) a través del dosaje sérica de los fármacos.

De los 124 pacientes incluidos, 68 eran varones y 56 mujeres. La mediana de edad fue 5.3 años, el peso medio de 19.7 kg (4.9-67.9) y la mediana de creatinina sérica 28 µmol/L. Las neoplasias malignas sólidas fueron presentadas por el 58% de pacientes mientras que el 42% presento neoplasias hematológicas. Los pacientes que recibieron vancomicina tuvieron diagnóstico de neutropenia (84%), fiebre sin neutropenia (15%) y enterocolitis neutropénica (1%). La concentración mínima se mantuvo en niveles subterapéuticos (6.8 mg/L) hasta los 6 años y un peso de 25 kg. El porcentaje de concentraciones subterapéuticas fue del 68% (<6 años; n=71), 56% (6-12 años; n=36) y 24% (>12 años; n=17). Algo relevante que se llevó a cabo en este estudio fue que se hizo un ajuste de la dosis de vancomicina en 28 pacientes y se volvió a medir la segunda concentración mínima en paciente menores de 12 años (n = 107). Para los pacientes <6 años y entre 6 y 12 años, el porcentaje de concentraciones valle subterapéuticas disminuyó del 68% al 27% y del 56% al 19%, respectivamente. La aplicación del dosaje de vancomicina sérica permitió la optimización de la dosis terapéutica en la población pediátrica con diagnóstico oncológico.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

El kit para el dosaje de vancomicina está disponible en nuestro país con la marca Abbott a través de los distribuidores ROCHEM BIOCARE y Sistemas Analíticos.

[26] Fiorito TM, Luther MK, Dennehy PH, LaPlante KL, Matson KL. Nephrotoxicity With Vancomycin in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatr Infect Dis J. 2018 Jul;37(7):654-661. doi: 10.1097/INF.0000000000001882. PMID: 29280786.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

- ✓ El costo del kit marca Abbott para dosaje de vancomicina tiene el costo de 6080 soles. Se consulta con departamento de Inmunología del INEN, determinando que cada kit cuenta con un factor de 1.35 para su uso. Por lo cual cada kit permite aproximadamente 70 determinaciones para el dosaje de vancomicina sérica.

- ✓ La aplicación de esta tecnología está dirigida a todo paciente que recibe tratamiento con vancomicina en el INEN. Luego de consultar con el servicio de Infectología y Farmacia del INEN se determina que aproximadamente 1600 pacientes recibieron tratamiento con vancomicina en el año 2020. La proyección estimada de pacientes que recibirían vancomicina es de 2100 en el año 2021.

- ✓ Se calcula que se necesitarían mínimamente 20 kits al año para el dosaje sérico de vancomicina, con un costo de aproximadamente 121.600 soles anuales.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

A. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA	EMA
Dosaje serico de Vancomicina	• El dosaje de vancomicina cuenta con aprobación por FDA	• El dosaje de vancomicina es aprobado por EMA.

X. DISCUSION

- ✓ La vancomicina es un antibiótico ampliamente utilizado en las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Su aplicación cuenta con algunas limitaciones debido a diversos factores que no permiten llegar a una dosis óptima o generan una toxicidad importante. En el INEN la prevalencia de pacientes con cultivos positivos para SAMR se aproxima al 30%, sin embargo, cerca del 80% de los cocos gram positivos presenta resistencia a la oxacilina, por lo cual la aplicación empírica de la vancomicina en pacientes con infecciones severas, especialmente respiratorias, es frecuente.

- ✓ La nefrotoxicidad es uno de los eventos adversos más característicos secundarios al tratamiento con vancomicina. Mei Hekun MS, Van Hal y Ioannis Bellos determinaron que el monitoreo del dosaje de vancomicina permite encontrar el riesgo de nefrotoxicidad cuando la concentración es ≥15 mg/litro y

ma||ntenida. Valorando que la nefrotoxicidad por vancomicina es reversible, la determinación de la concentración del fármaco facilitaría mantener un nivel sérico más estable sin llegar a la toxicidad renal y de llegar a esta, suspender el tratamiento.

- ✓ Los pacientes con cáncer suelen presentar neutropenia por el tratamiento con quimioterapia o como forma de presentación clínica de la neoplasia de fondo. Los estudios de Saeed Alqahtani y Haeseker determinaron que los pacientes que cursan con neutropenia grado IV y cáncer cuentan también con un aumento de la eliminación de la vancomicina. De la misma forma una alteración de la distribución del fármaco en pacientes con sobrepeso impediría que esta población de pacientes llegue a una dosis sérica óptima. La aplicación del dosaje sérico de vancomicina no solo permitiría detectar los pacientes con dosis subóptima, sino que también nos permitiría realiza un ajuste de la dosis para llegar a las dosis terapéuticas.

- ✓ Los pacientes pediátricos con diagnostico oncológico también tienen una dosis subóptima de vancomicina sérica. De igual forma como se estudió en pacientes adultos, el dosaje sérico de la vancomicina permitió detectar los pacientes con niveles por debajo del rango terapéutico. Algunos estudios indican que el dosaje sérico permite un reajuste de la dosis de vancomicina y alcanzar rangos terapéuticos efectivos.

- ✓ La aplicación del dosaje de vancomicina optimizaría su uso, disminuyendo potencialmente el tiempo de estancia hospitalaria y en UCI por tratamiento antibiótico en los pacientes con infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina con tratamiento con vancomicina y los pacientes que reciben vancomicina empíricamente por infección respiratoria severa. De la misma forma, al optimizar la dosis terapéutica disminuiríamos la falla terapéutica con vancomicina y disminuiríamos la aplicación pronta de otros antibióticos de mayor costo. La aplicación de esta tecnología necesitaría un análisis de impacto presupuestario.

XI.CONCLUSIONES

- Vancomicina es un antibiótico ampliamente usado en infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

- El dosaje de vancomicina ha sido utilizado en múltiples metaanálisis y revisiones sistematicas, y su determinación permite:

    - Determinar el nivel sérico de vancomicina que produce nefrotoxicidad
    - Detectar niveles sub óptimos de nivel sérico en pacientes con eliminación aumentada o distribución comprometida de la vancomicina.

- La aplicación del dosaje sérico de vancomicina permitiría modificar estos escenarios y permitir disminuir la toxicidad y optimizar la dosis sérica efectiva.

- La aplicación del dosaje sérico de vancomicina potencialmente permitiría disminuir el tiempo de estancia hospitalaria y en UCI por tratamiento antibiótico, la falla terapéutica con vancomicina y la aplicación de subsecuentes antibióticos de mayor costo.

- El impacto económico del dosaje sérico de vancomicina para el INEN es incierto, es necesario realizar un análisis de impacto presupuestario para estimar cuantitativamente el gasto sanitario del uso de esta prueba en la población con tratamiento de vancomicina.

- La UFETS en consenso con el Comité de ETS emite una opinión favorable para el uso del dosaje sérico de vancomicina en los pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y en los pacientes que iniciaron tratamiento con vancomicina empíricamente por infecciones severas en el INEN.