



PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

Software de contenido farmacocinético para la monitorización terapéutica de fármacos: Protocolo de revisión exploratoria

Pharmacokinetic software for therapeutic drug monitoring: A scoping review protocol

Paula del Valle-Moreno, Pablo Ciudad-Gutiérrez, Laura Herrera-Hidalgo, Ana Belén Guisado-Gil, María Victoria Gil-Navarro

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Laura Herrera Hidalgo
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avenida Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla. España.

Correo electrónico:
laura.herrera.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 15 de julio de 2021;
aceptado el 20 de julio de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11798

Cómo citar este trabajo

Del Valle-Moreno P, Ciudad-Gutiérrez P, Herrera-Hidalgo L, Guisado-Gil AB, Gil-Navarro MV. Software de contenido farmacocinético para la monitorización terapéutica de fármacos: Protocolo de revisión exploratoria. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S109-12

Resumen

Objetivo: Los nomogramas, ecuaciones y *software* de contenido farmacocinético se consideran las principales herramientas disponibles para la monitorización farmacocinética clínica. Debido a su gran aplicabilidad en numerosos grupos de fármacos, el empleo de *software* se encuentra ampliamente extendido en la práctica clínica. Generalmente, el objetivo principal de los estudios que incluyen el uso de estos *software* no es la descripción de los mismos, por lo que la información disponible es escasa y, además, no se dispone de una revisión que aúne toda la información disponible referente a este tipo de *software*. El objetivo de este estudio será sintetizar la evidencia disponible sobre los distintos *software* de aplicación en la monitorización farmacocinética para facilitar a los usuarios su identificación, evaluación y selección.

Método: Se realizará una revisión exploratoria de la literatura cuyo protocolo se describe en este artículo, de acuerdo con las recomendaciones PRISMA para la elaboración de revisiones exploratorias y publicación de protocolos. Se realizará una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Embase, OpenAire y Bielefeld Academic Search Engine. Se incluirán en el estudio aquellos *software* detectados de los que se disponga de la siguiente información: nombre del *software*, desarrollador/comercializador, tipo de análisis farmacocinético y fármacos incluidos.

Resultados: En este estudio se espera realizar una síntesis de las características más relevantes en la práctica clínica de los *software* de contenido farmacocinético disponibles en el mercado. Se realizará una

Abstract

Objective: Nomograms, equations and pharmacokinetic software are considered the main tools available for therapeutic drug monitoring. Due to its great applicability to various groups of drugs, the use of software is widely extended in clinical practice. The main goals of the studies using this type of software do not normally include the description of its features, therefore, the information about its characteristic is scarce. Moreover, no review of the literature has been published that brings together all the information available about these software. The present study aimed to synthesize the available evidence regarding software applied to therapeutic drug monitoring to facilitate its identification, evaluation and selection by users.

Method: This article describes a scoping review protocol, developed following the PRISMA-P and PRISMA-ScR guidelines. An electronic literature search was performed in MEDLINE, EMBASE, OpenAire and BASE (Bielefeld Academic Search Engine) databases. Only those software for which the following information was available were included: name of the software, developer/marketer, type of pharmacokinetic analysis allowed, and drugs included in the analysis.

Results: In this study we will synthesize the most relevant characteristics for the clinical practice of the pharmacokinetic software available. A critical appraisal of the sources if information will be included. Also, if it is possible, a comparison of the available tools will be carried out

PALABRAS CLAVE

Monitorización terapéutica de fármacos; Software; Farmacocinética; Cálculo de dosis de medicamentos; Farmacoterapia asistida por ordenador.

KEYWORDS

Therapeutic drug monitoring; Software; Pharmacokinetics; Drug dosage calculations; Computer assisted drug therapy.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

síntesis narrativa crítica de las fuentes de información utilizadas. Además, se llevará a cabo, si es posible, una comparación de los mismos para facilitar la evaluación y selección por parte de los usuarios.

Conclusiones: Los *software* de contenido farmacocinético se han convertido en un recurso fundamental en la práctica de la monitorización terapéutica de fármacos. La evidencia disponible en la actualidad es escasa y no permite a los usuarios realizar de forma rápida y eficiente un análisis comparativo entre los distintos *software* disponibles. El análisis sobre las características principales y comparación entre los distintos *software* de aplicación farmacocinética será de gran utilidad a sus usuarios para una mayor integración de estas herramientas en la práctica asistencial.

Introducción

Desde la década de los 70, la farmacocinética clínica se ha utilizado como una herramienta para optimizar los regímenes posológicos de determinados fármacos, con el fin de maximizar su efectividad y evitar efectos adversos indeseados. Para ello, es necesario considerar aquellos factores demográficos, genéticos, biológicos y parámetros clínicos que puedan influir en la variabilidad inter o intraindividual de las concentraciones plasmáticas de los fármacos candidatos a monitorización farmacocinética. En la práctica clínica, la monitorización farmacocinética se aplica a aquellos fármacos en los que existe buena correlación entre los niveles plasmáticos y el efecto farmacológico, con elevada variabilidad interindividual, con estrecho margen terapéutico y cuyas concentraciones plasmáticas objetivo son difíciles de alcanzar y/o presentan elevada toxicidad fuera del margen terapéutico^{1,2}. Los grupos farmacoterapéuticos frecuentemente incluidos en los programas de monitorización farmacocinética son anticonvulsivantes, antimicrobianos e inmunosupresores, entre otros. La monitorización farmacocinética de estos grupos de fármacos ha permitido alcanzar los efectos terapéuticos deseados de una forma rápida y segura con beneficios claros en resultados en salud³.

Actualmente, existen diversas estrategias para optimizar la dosificación de fármacos, entre las que destacan el uso de nomogramas, las ecuaciones matemáticas y la monitorización farmacocinética basada en modelos poblacionales y apoyada en *software*. Los nomogramas son gráficos que permiten relacionar la dosis de fármaco recomendada con otras características del paciente, como pueden ser la función renal, el peso corporal o la concentración plasmática del fármaco⁴. Estos gráficos están basados en estudios farmacocinéticos poblacionales o análisis estadísticos de la población en estudio y suponen una herramienta accesible y fácilmente aplicable para el ajuste posológico. Por otro lado, el uso de ecuaciones matemáticas permite realizar una estimación estática de parámetros farmacocinéticos en el momento en el que se obtienen los niveles plasmáticos del fármaco. Esta aproximación aporta información objetiva de un momento concreto, pero no permite su adaptación ante cambios significativos en la situación clínica de los pacientes. Finalmente, el uso de modelos poblacionales implementados en *software* permite combinar los datos observados en el paciente con un modelo farmacocinético poblacional para la estimación de parámetros farmacocinéticos. En general, estos *software* se basan en el teorema de Bayes, lo que permite realizar predicciones y recomendaciones posológicas teniendo en cuenta las variaciones del paciente respecto al modelo poblacional^{5,6}.

El uso de *software* farmacocinético está en auge debido al gran desarrollo de modelos poblacionales farmacocinéticos y al elevado número de fármacos cuya dosificación podría optimizarse mediante la monitorización farmacoterapéutica, de manera que son una herramienta muy valorada en la práctica clínica habitual⁷. Su uso generalizado está condicionado por la escasa información disponible relativa a estos *software*, su accesibilidad limitada y, en ocasiones, las dificultades técnicas que conlleva su uso para los usuarios no especializados. Además, algunos autores señalan que la mayoría de *software* de monitorización farmacocinética requieren un mayor desarrollo para mejorar su facilidad de uso, su capacidad de almacenamiento de datos y la generación de informes⁶.

En los últimos años se ha producido un incremento en el desarrollo y la oferta de *software* de monitorización farmacocinética. La información disponible de cada uno de ellos es escasa y heterogénea, lo que dificulta la selección de este tipo de herramientas a los profesionales sanitarios. A

in order to facilitate the evaluation and selection of pharmacokinetic software.

Conclusions: Pharmacokinetic software has become a relevant tool for therapeutic drugs monitoring. Currently available evidence on such tools is scarce, which precludes a rapid and effective comparative analysis between the different options available. An analysis of the main characteristics and a comparison between different pharmacokinetic software will be useful to the users, leading to a greater integration of these tools in healthcare practice.

esto se le une la falta de descripciones detalladas y datos técnicos sobre los mismos, debido a que la mayoría de los estudios publicados tienen como objetivo destacar las intervenciones clínicas realizadas mediante la aplicación de este tipo de herramientas y no a la descripción o análisis de las mismas.

El objetivo de la revisión exploratoria es identificar los principales *software* empleados en la monitorización e individualización posológica de fármacos que se encuentren disponibles en la actualidad y describir sus características principales, con el fin de facilitar y promover su aplicación en la práctica clínica por los profesionales sanitarios.

Métodos

Diseño del estudio

Este protocolo ha sido desarrollado de acuerdo con las recomendaciones PRISMA-P¹⁰ para la publicación de protocolos de revisiones sistemáticas y metaanálisis, utilizando la metodología descrita en el Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual¹¹. Se han realizado las modificaciones necesarias para su adaptación a una revisión exploratoria.

Esta revisión exploratoria ha sido diseñada siguiendo las recomendaciones PRISMA-ScR¹² y ha sido registrada en el registro internacional Open Science Framework (ID: 10.17605/OSF.IO/M53NF).

Participación de los pacientes y el público

No involucramos a los pacientes ni al público en la realización de este protocolo.

Criterios de elegibilidad

- Los estudios se seleccionarán de acuerdo con los siguientes criterios:
- Criterios de inclusión: Se incluirán aquellos estudios que identifiquen *software* de contenido farmacocinético clínico útiles para la monitorización terapéutica de fármacos en población adulta y pediátrica. No habrá restricción alguna respecto al diseño de los estudios o al grupo de fármacos incluidos.
 - Criterios de exclusión: e excluirán aquellos trabajos desarrollados en un idioma distinto al inglés o al español o de los que no se disponga del texto completo.

Fuentes de información

Se realizará una búsqueda bibliográfica en dos bases de datos bio-médicas: Medline, a través del sistema de búsqueda PubMed, y Embase. Paralelamente, se realizará una búsqueda complementaria en las bases de datos electrónica OpenAire y Bielefeld Academic Search Engine (BASE), donde se consultará la información publicada como literatura gris. Asimismo, se incluirán manualmente aquellos artículos de interés para el estudio detectados a través de análisis de citas y que no aparezcan entre los resultados de la estrategia de búsqueda que se describe a continuación.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda que se llevará a cabo en las bases de datos biomédicas de Medline y Embase consistirá en una combinación de términos indexados y términos libres, adaptados a cada base de datos. Esa estrategia se detalla de forma completa en la tabla 1.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda de las diferentes bases de datos biomédicas

Base de datos biomédica	Estrategia de búsqueda
PubMed	("therapeutic drug monitoring" OR "Drug Dosage Calculations") AND ("software" OR "Drug Therapy, Computer-Assisted" [MeSH Terms] OR "Population pharmacokinetics")
Embase	('therapeutic drug monitoring' OR 'drug dosage calculations') AND ('software'/exp OR 'computer assisted drug therapy'/exp OR 'population pharmacokinetics'/exp)

Para la búsqueda en la base de datos OpenAire se emplearán los términos "therapeutic drug monitoring" y "software", y en la base de datos BASE se incluirán los términos "therapeutic drug monitoring", "drug therapy software", "drug dosage software" y "pharmacokinetic software".

Adicionalmente, se realizará una actualización de la búsqueda antes de finalizar el proceso de extracción de datos para identificar los estudios que puedan haber sido publicados entre la fecha de cierre de la búsqueda y el final del proceso de extracción de datos.

Todas las referencias y textos completos disponibles identificados mediante la búsqueda bibliográfica se exportarán a la herramienta de gestión de referencias Mendeley® para la posterior clasificación de los estudios encontrados como duplicados, incluidos o excluidos.

Registro de los estudios

Proceso de selección

— Selección de los estudios

La selección de los artículos se realizará por parte de dos revisores independientes. Tras eliminar los duplicados, se realizará una selección preliminar de los artículos mediante el análisis de títulos y resúmenes. Los artículos seleccionados en esta primera fase serán analizados en profundidad mediante la lectura del texto completo y se seleccionarán aquellos que cumplan los criterios de elegibilidad. Las discrepancias en la selección se resolverán mediante discusión y, en el caso de no llegar a un acuerdo, la decisión corresponderá a un tercer revisor. Las razones de exclusión de estudios serán registradas. Ninguno de los autores de la revisión será ciego a los títulos de las revistas, los autores o sus datos de filiación.

— Selección de software

Se identificarán todos los software descritos o nombrados en los estudios seleccionados. Cuando la información aportada por los estudios no sea suficiente para la correcta selección, se realizará una búsqueda adicional en plataformas digitales y, en los casos que sea posible, se contactará con el equipo de desarrollo y soporte del software para solicitar información requerida en este estudio y garantizar que cumple con las características descritas.

Aquellos software de los que no se disponga información suficiente para la extracción de las variables fijadas y su posterior evaluación, serán recogidos en un anexo o tabla para que los datos encontrados puedan ser de utilidad para su identificación por parte de los usuarios. La información mínima requerida para ello será: nombre del software, desarrollador/comercializador, tipo de análisis farmacocinético y fármacos incluidos.

Gestión de datos

Los datos serán recogidos mediante una tabla *ad hoc* creada en una hoja de cálculo Excel® donde toda la información recopilada quedará registrada y clasificada en función de las distintas variables.

— Proceso de selección y extracción de datos

Las variables previamente definidas serán extraídas de cada estudio para la identificación y análisis de los software. La extracción de datos de los estudios seleccionados será realizada por dos miembros del equipo que trabajarán por pares. Cualquier discrepancia que pueda surgir durante el proceso se resolverá mediante discusión y consenso. En el caso de que

no se llegue a un acuerdo, se incluirá a un tercer investigador en la discusión y, finalmente, se procederá a una votación.

Variables de estudio

Se recogerán los siguientes datos para cada uno de los software identificados:

- Identificación.
- Desarrollador/comercializador.
- Año y país de creación.
- Descripción general de su propósito.
- Fármacos incluidos.
- Población diana.
- Tipo de análisis farmacocinético disponible.
- Posibilidad de emitir informes, crear gráficos y su integración con otros sistemas.
- Posibilidad de incluir fármacos nuevos por el usuario o bajo petición al desarrollador.
- Inclusión por defecto o no de datos poblacionales.
- Posibilidad de incluir poblaciones nuevas por el usuario o bajo petición al desarrollador.
- Vías de obtención de acceso al software: página web, correo electrónico o número de teléfono del promotor.
- Idiomas en los que está disponible.
- Última actualización.
- Suscripción: de pago o de acceso libre.
- Experiencia de uso: práctica clínica, investigación o desconocido.
- Número de publicaciones en las que aparece.

Valoración crítica de las fuentes

Los artículos seleccionados para la detección de software serán analizados individualmente. Para sintetizar sus características se recogerán las siguientes variables: Identificación, objetivo del estudio, software detectados, descripción del software (sí/no), año de publicación.

Cuando sea necesario realizar una búsqueda adicional en plataformas digitales y/o contactar con el equipo de desarrollo y soporte del software para solicitar información, la fuente de información y los datos recogidos serán agrupados y sintetizados.

Resultados

Búsqueda bibliográfica

En primer lugar, se mostrarán los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica mediante un diagrama de flujo PRISMA que recogerá los estudios seleccionados y aquellos que han sido descartados por título y resumen, duplicidad o por criterio de exclusión y el motivo de descarte. Las características de los artículos seleccionados se expondrán en una tabla.

Fuentes de información

Se llevará a cabo una síntesis narrativa de las fuentes de información utilizadas en este estudio. Además, se sintetizarán las características de los artículos seleccionados y la información obtenida mediante búsquedas en plataformas digitales o contactar con el equipo de desarrollo y soporte del software mediante tablas o gráficos.

Software

Se elaborará una tabla descriptiva de los software detectados en la que se incluirán las variables seleccionadas (descritas en el apartado "Variables del estudio"). De este modo, se expondrán las principales características de los software seleccionados que permita el análisis y selección por parte de los usuarios. Se añadirá una segunda tabla o anexo con aquellas herramientas de las que no se ha podido obtener una información mínima (descrita en el apartado "Proceso de selección").

Se llevará a cabo una clasificación de los software según los fármacos incluidos en cada uno de ellos. Se agruparán en función de la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC) y esta información se presentará en

forma de gráfico o tablas que permitan al usuario identificar los *software* disponibles según el área farmacoterapéutica de interés.

Según los resultados que se obtengan, si se considera oportuno, se llevará a cabo un análisis comparativo de los *software* detectados. Para ello se elaborará una escala, sistema de puntuación o clasificación que permita evaluar la calidad de dichos *software*. Se detallará el tipo de herramienta empleada y el proceso de evaluación.

Síntesis de resultados

No se espera encontrar datos adecuados para la realización de una síntesis cuantitativa. Toda la información será categorizada y se llevará a cabo una síntesis narrativa y cualitativa de la evidencia. Se utilizarán tablas y figuras para ofrecer una visión global de la evidencia encontrada.

Riesgo de sesgo en los estudios individuales

La evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo son apartados opcionales en las revisiones exploratorias¹² y, con frecuencia no son incluidas. Si finalmente se decide así, se describirán los métodos utilizados. El fundamento de esta decisión y las razones para la elección de las pertinentes herramientas de evaluación serán apartados.

Discusión

Actualmente, los *software* de contenido farmacocinético constituyen una herramienta fundamental para la monitorización terapéutica de fármacos y se han convertido en un recurso esencial en la práctica clínica. Los resultados de este estudio permitirán a los usuarios identificar de manera directa y eficiente el *software* más apropiado de acuerdo con sus necesidades de funcionalidad y usabilidad. De manera complementaria, en el apartado de discusión los autores realizarán una clasificación de la calidad de los *software* en función de sus características para facilitar su selección a los usuarios.

Para el desarrollo del protocolo de este estudio se han seguido dos de las guías PRISMA: la guía para la elaboración de protocolos¹⁰ y la guía para la elaboración de revisiones exploratorias¹², además de la metodología descrita en el Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual¹¹. La decisión

de realizar una revisión exploratoria surge de la necesidad de tener una visión general de la evidencia existente sobre *software* de contenido farmacocinético tras identificar una escasa disponibilidad de literatura científica en este ámbito. La obtención de un mapeo de la literatura enfocada en esta área nos permitirá sintetizar los conocimientos e identificar vacíos existentes en la investigación.

Una de las limitaciones del estudio es que solo incluye artículos publicados en inglés y español, lo que podría llevar a la pérdida de información relevante que esté redactada en otros idiomas. No obstante, se espera que los estudios incluidos a partir de la literatura gris confieran superioridad a la revisión, ya que este asunto es especialmente sensible a este tipo de búsqueda al ser probable que existan programas informáticos sobre los cuales no se haya publicado nunca un artículo científico, pero sí puedan ser identificados a través de estas fuentes. Además, no se aplicará ningún tipo de restricción respecto a los años de publicación de los estudios seleccionados.

La principal fortaleza de nuestro estudio es que, hasta donde sabemos, es el primer estudio que englobará un análisis descriptivo y comparativo de todos los *software* de contenido farmacocinético disponibles en el mercado para la monitorización terapéutica. Otra de las fortalezas de este estudio es que se llevará a cabo siguiendo estándares metodológicos mundialmente reconocidos, que respaldan la calidad de los resultados. Tanto el cribado primario de los artículos como la extracción de datos se realizará por dos investigadores independientes con experiencia en esta metodología para minimizar la probabilidad de sesgos personales.

En resumen, este trabajo supondrá un avance en el conocimiento y selección de *software* de contenido farmacocinético aplicables a la práctica clínica, permitiendo la elección individualizada por parte de los usuarios en función de sus requerimientos y necesidades.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. Korean J Intern Med. 2009;24(1):1-10. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.1.1
2. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Ther Drug Monit. 2005;27(1):10-7. DOI: 10.1097/00007691-200502000-00004
3. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl ML. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69 Suppl 1:25-32. DOI: 10.1007/s00228-013-1504-x
4. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. 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;14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
5. Turner RB, Kojiro K, Shephard EA, Won R, Chang E, Chan D, et al. Review and Validation of Bayesian Dose-Optimizing Software and Equations for Calculation of the Vancomycin Area Under the Curve in Critically Ill Patients. Pharmacotherapy. 2018;38(12):1174-83. DOI: 10.1002/phar.2191
6. 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;134:280-8. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.07.005
7. Chai MG, Cotta MO, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit? Pharmaceutics. 2020;12(7):638. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070638
8. Manjunath PP, Michael N, Keith AR, Thomas PL. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. Adv Drug Deliv Rev. 2014;77:50-7. DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.016
9. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. Clin Pharmacokinet. 2013;52(1):9-22. DOI: 10.1007/s40262-012-0020-y
10. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al.; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015;350:g7647. DOI: 10.1136/bmj.g7647
11. Aromataris E, Munn Z (eds.). JBI Manual for Evidence Synthesis (Internet). JBI; 2020. Disponible en: <https://synthesismanual.jbi.global>. DOI: 10.46658/JBIMES-20-01
12. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews [PRISMA-ScR]: checklist and explanation. Ann Intern Med. 2018;169(7):467-73. DOI: 7326/M18-0850.