

FARMACOCINÉTICA

73. INFLUENCIA DEL GENOTIPO CYP2D6 EN LA FARMACOCINÉTICA DEL TAMOXIFENO EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA HORMONODEPENDIENTE

R. Ferriols Lisart, E. Martínez de Dueñas, E. Ochoa Aranda, J. Nebot García, T. Ferrer Magdalena y M. Alós Almiñana

Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana. España.

Introducción: El tamoxifeno (TAM) experimenta un extenso metabolismo que conduce a metabolitos más activos. El endoxifeno (END), producido por la enzima CYP2D6, es el más importante de todos ellos, por su contribución relativa al efecto antitumoral total. Aproximadamente, un 7% de los individuos de raza blanca son metabolizadores lentos de CYP2D6 por alteración de los dos alelos que generan la pérdida completa de la actividad enzimática. Recientes estudios demuestran que las mujeres que reciben TAM y que son portadoras de esta variante genética tienen concentraciones plasmáticas de END significativamente más bajas que pueden comprometer la efectividad del tratamiento.

Objetivo: Evaluar la influencia del genotipo CYP2D6 en las concentraciones plasmáticas de TAM y END en mujeres con cáncer de mama hormonodependiente.

Material y métodos: Estudio prospectivo, abierto de tipo exploratorio, autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica. Criterios de inclusión: mayores de 18 años, I. Karnofsky > 80, diagnóstico histológico de cáncer de mama hormonosensible, tratamiento quirúrgico previo, tratamiento adyuvante con TAM 20 mg/día y consentimiento informado del paciente o representante legal. Criterios de exclusión: Tratamiento con inhibidores del CYP2D6, otra terapia hormonal sistémica o fármacos citotóxicos, pacientes con contraindicación a tamoxifeno, embarazadas o en período de lactancia. Las concentraciones plasmáticas de TAM y END se determinaron mediante cromatografía líquida de alta resolución a los 4 meses de iniciar el tratamiento. La determinación del genotipo CYP2D6 se estableció mediante el test AmpliChip CYP450 en el momento de inclusión en el estudio. La extracción y amplificación del ADN se realizó con los procedimientos QIAGEN y PCR, respectivamente. Los pacientes se clasificaron en cuatro fenotipos metabolizadores. Normales (MN): poseen al menos uno, y no más de dos alelos funcionales normales; Intermedios (MI): un alelo de actividad reducida y un alelo nulo; Lentos (ML): dos alelos mutantes que generan la pérdida completa de actividad enzimática y Ultrarrápidos (MU): poseen múltiples copias funcionales.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 53 pacientes. El 75% fueron MN, un 9% MI, otro 9% ML y un 3% MU. Las concentraciones plasmáticas de TAM por fenotipo no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Para el END fueron: MN: $21,0 \pm 13,6$ nM; MI: $10,5 \pm 6,9$ nM; ML: $7,7 \pm 1,5$ nM y MU: $29,4 \pm 15,5$ nM. Se observaron diferencias estadísticamente significativas sólo en las concentraciones plasmáticas de END entre los grupos MN y ML ($p = 0,029$).

Conclusiones: La concentración plasmática de endoxifeno constituye un marcador subrogado de la efectividad antitumoral total

del tamoxifeno. En consecuencia, la identificación de los metabolizadores lentos, mediante genotipado de la enzima CYP2D6 y la adecuación de la posología de tamoxifeno a partir de las concentraciones plasmáticas del fármaco y su metabolito principal, pueden contribuir a una terapia individualizada más efectiva del cáncer de mama hormonodependiente.

203. ESTUDIO DEL ÍNDICE URINARIO TESTOSTERONA/CREATININA COMO BIOMARCADOR EN LOS TRATAMIENTOS CON METADONA Y SU APLICACIÓN AL ANÁLISIS POBLACIONAL FARMACOGENÉTICO

R. Lozano Ortiz, N. Domeque Valiente, V. Riba Heredia, C. Perálvarez Cubillo, I. Andrés Arribas y D. Torrellas Moreno

Hospital Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza. España.

Objetivos: La Metadona (Met) es utilizada en el tratamiento de la dependencia a opiáceos siendo uno de sus principales problemas el ajuste posológico; debiendo utilizarse, junto al control clínico, parámetros bioquímicos para aumentar su eficacia y seguridad. Basándonos en la alteración del eje hipofisario-gonadal que produce, hemos estudiado el índice urinario testosterona/creatinina como biomarcador en pacientes en PMM (Programa Mantenimiento Metadona) y su posterior aplicación al estudio poblacional farmacogenético.

Material y métodos: Muestra compuesta de 40 pacientes, $40,0 \pm 6,4$ años, 37,5% mujeres, 21% en tratamiento con antiretrovirales y dosis Met de $90,5 \pm 38,7$ mg, que se iniciaron en el consumo de heroína a los $18,2 \pm 4,3$ años, se mantienen en el programa de PMM desde hace $8,3 \pm 4,4$ años y que continúan en seguimiento clínico en una Unidad de Politoxicomanías, a los cuales se analizó el índice urinario testosterona/creatinina, calculándose la dosis de Metadona ajustada al mismo, realizándose, por último, un análisis poblacional de los resultados mediante el test de Parzen. Todos los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

Resultados: El 27% de los pacientes consumía diacetilmorfina, el 45% cocaína, 12,5% benzodiazepinas, 30% alcohol, 2,5% éxtasis, 42,5% cannabis y el 97,5% tabaco. En cuanto al análisis de posibles interacciones farmacológicas, un 20% recibían ritonavir, 5% nevirapina y 2,5% fenobarbital, observándose fenómenos de inducción o inhibición cuantitativamente destacables únicamente con fenobarbital. La Cr urinaria fue de $1,5 \pm 0,7$ g/L, la testosterona de $51,9 \pm 72,9$ µg/L y el índice T/Cr de $36,1 \pm 41,7$ µg/g, siendo la dosis de metadona ajustada al índice T/Cr de $83,7 \pm 92,9$ mg de acuerdo a la fórmula de conversión: $[T-Cr]1/[T-Cr]2 = 2 \exp [(Met\ 1/Met\ 2)-1]$. Realizado el test de parzen sobre el índice T/Cr se observaron 3 subpoblaciones, la primera y más importante de ellas (75% pacientes) con una dosis media de $46,6 \pm 19,1$ mg Met, la segunda (20% pacientes) con $137,4 \pm 15,2$ mg Met y la última (5% pacientes) con $443,1 \pm 5,4$ mg Met, respectivamente. De los resultados se deduce un valor óptimo de $23,7 \pm 13,9$ µg/g para el marcador subrogado T/Cr asociado a dosis medias de metadona de 46,6, 137 y 443 mg correspondientes, respectivamente, a cada una de las distintas subpoblaciones derivadas de la presencia o no de alelos CYP3A5 *1 y/o CYP3A4 *1B.

Conclusiones: 1. El índice urinario testosterona/creatinina constituye un buen marcador subrogado para los tratamientos con metadona, siendo su valor óptimo de 25-30 µg/g. 2. Las dosis medias de metadona utilizadas fueron 46, 137 y 443 mg respectivamente, dependiendo, principalmente, de la presencia o no de alelos CYP3A5 *1 y/o CYP3A4 *1B. 3. El índice urinario testosterona/creatinina es útil en el análisis poblacional farmacogenético de los pacientes en PMM, pudiéndose detectar los distintos fenotipos derivados de los polimorfismos, especialmente del CYP450, que modifican su actividad farmacológica.

170. VALPROICO LIBRE: PACIENTES CANDIDATOS A SU MONITORIZACIÓN

M. Marín-Casino, D. Gómez-Ulloa, A. Vila Bundó, J. Fernández Morató, S. Luque Pardos y J. Mateu de-Antonio

Hospital del Mar IMAS. Barcelona. España.

Introducción: El ácido valproico es un antiepiléptico que presenta un estrecho margen terapéutico y una elevada unión a proteínas plasmáticas (UPP). La monitorización de niveles de este fármaco se realiza habitualmente mediante la determinación de valproico total (CVT). Sin embargo, existen diversos factores que alteran su UPP, por lo que la determinación de la fracción libre del fármaco (CVL), estrechamente relacionada con su actividad y toxicidad, puede ser necesaria en determinados pacientes.

Objetivos: Analizar los factores que incrementan la CVL (niveles supratrapéuticos). Analizar los factores que incrementan el % de fracción libre de valproico (%CVL). Determinar qué pacientes serían candidatos a determinar CVL.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional desarrollado en un hospital universitario de tercer nivel de 450 camas. Pacientes incluidos: los sometidos a determinación de CVT y CVL entre 02/2008 y 03/2009. Determinación de niveles de valproico: técnica de inmunoensayo de polarización fluorescente (TDX® Abbott). La muestra para la determinación de CVL se obtuvo mediante procesamiento por filtros Centrifree® (Millipore). Se realizó la CVL en aquellos pacientes que presentaron algún factor de riesgo descrito en la bibliografía para la modificación de la UPP o pacientes no controlados clínicamente. Factores de riesgo de alteración UPP (FR-UPP): hipoalbuminemia, insuficiencia renal (IR), hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperbilirrubinemia, HIV, tratamiento concomitante con AAS/carbamazepina/fenitoína. Se consideraron niveles terapéuticos CVT: 50-100 µg/mL y CVL: 5-10 µg/mL. Se consideró elevación de riesgo de %CVL valores > 15% de la CVT. Datos recogidos: demográficos, dosis valproico diaria total, CVT, CVL, %CVL, albúmina, FR-UPP. Pruebas estadísticas: se utilizaron la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y la correlación de Spearman para las variables no paramétricas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Resultados: Nº pacientes: 20. Edad: 60,1 años (IC95%: 50,8-69,3). Hombres: 11 (55,0%). Dosis diaria total de valproico: 1.240 mg (IC95%: 1.020,8-1.459,2), CVT: 49,6 µg/ml (IC95%: 40,3-58,9), CVL: 10,3 µg/ml (IC95%: 7,0-13,6), %CVL: 21,0 (IC95%: 14,8-27,2), albúmina: 3,1 g/dl (IC95%: 2,7-3,5). Pacientes con niveles infra/normo/supratrapéuticos CVT: 12/8/0, CVL: 5/7/8. FR-UPP: hipoalbuminemia: 13 (65,0%), IR: 7 (35,0%), hipertrigliceridemia: 8 (40,0%), hipercolesterolemia: 4 (20,0%), hiperbilirrubinemia: 1 (5,0%), HIV: 0, tratamiento con AAS: 7 (35,0%), carbamazepina: 1 (5,0%), fenitoína: 0. Pacientes no controlados clínicamente: 4 (20,0%). Nº FR-UPP/paciente: 2,1 (IC95%: 1,5-2,7). La CVT se correlacionó positivamente con la CVL (Rho = 0,602; $p = 0,005$) pero no con la %CVL ($p = 0,743$). El %CVL se correlacionó positivamente con el nº FR-UPP (Rho = 0,444; $p = 0,05$). Los pacientes con CVL > 15% presentaron una albúmina < 3 g/dL (OR: 14,0 IC95%: 1,3-156,6; $p = 0,028$). No se encontraron correlaciones con el resto de parámetros.

Conclusiones: La CVL está correlacionada con la CVT. Sin embargo, la %CVL no está correlacionada con el CVT. A mayor nº de factores de riesgo de alteración de UPP se produce un mayor incremento de %CVL. La presencia de una albúmina < 3 g/dL fue el principal factor que influyó en un CVL > 15%. Debería realizarse rutinariamente la determinación de CVL en aquellos pacientes con albúmina < 3 g/dL o con varios factores de alteración UPP por riesgo de presentar elevadas CVL a pesar de CVT en margen infra o normoterapéutico.

8. EL GENOTIPO TT DE MDR1 3435C>T SE ASOCIA A ALTA CONCENTRACIÓN DE CICLOSPORINA EN LA PRIMERA SEMANA TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO

B. Isla Tejera, M.D. Aumente Rubio, J. Martínez Moreno, V. Luna Guerrero y A. Suárez García

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Objetivos: Se ha descrito que pacientes trasplantados de corazón que tardan en alcanzar las concentraciones terapéuticas de ciclosporina (CsA) en la primera semana tienen mayor riesgo de sufrir un episodio de rechazo en el primer año tras la cirugía. Nuestro objetivo fue determinar si las diferencias observadas en las concentraciones de CsA podían estar determinadas por los genotipos del polimorfismo 3435C>T del gen MDR1.

Materiales y métodos: Se seleccionaron 67 pacientes adultos sometidos a un trasplante de corazón que habían recibido CsA como tratamiento inmunosupresor durante el primer año. Se determinaron las concentraciones de CsA antes (C0) y tras 2 horas (C2) de la dosis matutina los días +3, +5, +7 tras la cirugía y media de C0 y C2 durante la primera semana postrasplante. A todos los pacientes se realizó el genotipado de MDR1 3435C>T mediante PCR-RFLP. Se analizaron los datos mediante ANOVA de un factor con corrección múltiple de Bonferroni y un test post-hoc de Tukey.

Resultados: Ser portador del genotipo TT para el polimorfismo MDR1 3435C>T se asoció a valores mayores de C0 (ng/mL) los días +5 (TT: 201,1 ± 70,8; TC: 134,4 ± 73,2; CC: 140,5 ± 91,2; p = 0,046) y +7 (TT: 274,6 ± 106,2 ; TC: 190,5 ± 92,3; CC: 191,7 ± 105,3; p = 0,040) en comparación con los pacientes con genotipos CT y CC. El análisis posthoc mostró que los portadores del genotipo TT presentaron concentraciones de CsA en sangre más altas en la primera semana postrasplante, en comparación con los portadores de los genotipos CT (TT: 199,3 ± 70,8; CT: 132,2 ± 56,5; p = 0,004) y CC (TT: 199,3 ± 70,8; CC: 136,3 ± 58,6; p = 0,01). No se observaron diferencias estadísticamente significativas con los parámetros de C2 analizados.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que los niveles predosis de CsA en la primera semana están modulados por el genotipo de MDR1 3435C>T en pacientes trasplantados cardíacos.

222. VARIABILIDAD DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE FENITOÍNA TRAS EL CAMBIO DE NEOSIDANTOÍNA® A SINERGINA®

M. Lumberras Martín, M. Guerra de Prado, R. Almendros Muñoz, J. Jiménez Casaus y F. Quintana Velasco

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

Objetivo: 1. Realizar un seguimiento de los niveles plasmáticos de fenitoína tras la desaparición de la especialidad Neosidantoína® y su cambio a Sinergina®. 2. Analizar la repercusión en la posología debido a dicho cambio.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo de cuatro meses de duración (abril 2008 a julio 2008) Se seleccionan todos los pacientes en tratamiento con Neosidantoína® que, tras la suspensión de comercialización de esta especialidad en Febrero de 2008, cambian a Sinergina® con la misma dosis diaria y se dispone de al menos una determinación analítica de niveles plasmáticos de fenitoína con ambas especialidades. Todas las determinaciones se realizaron mediante la técnica de Inmunofluorescencia Polarizada (FPIA) en el autoanalizador Abbot-AxSYM. Se comparan para cada paciente los niveles plasmáticos antes y después del cambio de especialidad. Se realiza una simulación con el programa PKS (AbbotBASE Pharmacokinetic Systems®) para determinar el porcentaje de variación de dosis entre ambas especialidades para alcanzar los mismos niveles plasmáticos. Se analizan aquellos pacientes que,

estando estabilizados con un nivel plasmático dentro del margen terapéutico (10-20 µg/mL) con Neosidantoína®, tras el cambio de especialidad, obtienen unos niveles plasmáticos fuera del rango terapéutico.

Resultados: Se realizan determinaciones plasmáticas de fenitoína de 18 pacientes. Se excluyen 4 por no tener la misma pauta posológica tras el cambio de especialidad.

Los niveles plasmáticos en µg/mL (último nivel de Neosidantoína®/primer nivel de Sinergina®): 10,6/7,0; 15,7/8,4; 9,9/5,5; 7,0/3,9; 3,7/4,3; 6,3/5,7; 4,4/2,7; 9,3/7,6; 2,8/3,2; 12,1/3,8; 18,2/7,5; 19,2/6,7; 13,0/8,3; 19,9/7,2. La media de niveles fue de 10,9 µg/mL con Neosidantoína® frente a 5,8 µg/mL con Sinergina®, siendo la diferencia de las medias de 5,1 µg/mL IC95% (1,9-8,3 µg/mL). En 12/14 pacientes se obtienen niveles plasmáticos de media un 44,1% inferiores con la especialidad Sinergina®. En dichos pacientes se realiza una simulación en el programa PKS. El incremento medio de dosis de Sinergina® necesario para alcanzar los niveles plasmáticos que tenían con Neosidantoína® sería de un 36,09%, rango de variación de 4% a 80%. En 7/14 pacientes los niveles plasmáticos de fenitoína se encontraban dentro del margen terapéutico con Neosidantoína®. En todos ellos, estos niveles fueron infraterapéuticos tras el cambio de especialidad.

Conclusiones: A igualdad de dosis, los niveles plasmáticos de fenitoína con la especialidad Sinergina® son un 44,1% menores que con la especialidad Neosidantoína®. La mitad de los pacientes en margen terapéutico (10-20 mg/mL) pasan a tener niveles infraterapéuticos. Sería necesario monitorizar los niveles plasmáticos de los pacientes al cambiar de especialidad para evitar problemas de ineficacia.

315. CORRELACIÓN ENTRE EL GENOTIPO KIUGT1A1*28 Y TOLERANCIA AL IRINOTECÁN

M.J. Lamas, G. Durán, E. Balboa, M.T. Chuclá, R. López y F. Barros

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Objetivo: Se ha descrito la asociación de aumento de riesgo de neutropenia grave en pacientes homocigotos UGT1A1*28/*28 tratados con distintos esquemas de irinotecán. Entre los múltiples factores que condicionan la toxicidad a un fármaco, la influencia genética será más determinante tras la primera exposición. Nuestro objetivo es analizar la correlación entre la toxicidad hematológica y el genotipo UGT1A1*28 en los pacientes caucásicos con cáncer colorrectal que han recibido el esquema FOLFIRI como tratamiento de primera línea en nuestro centro.

Material y método: Estudio retrospectivo observacional de pacientes con cáncer colorrectal tratados con folfiri en primera línea metastásica. Su genotipo se obtuvo previo consentimiento informado usando técnicas de secuenciación directa de una muestra de sangre periférica de los pacientes incluidos en el estudio farmacogenético de cáncer colorrectal. Los pacientes se han reclutado entre junio 2006 hasta diciembre de 2008. El fenotipo se ha obtenido mediante el estudio retrospectivo de las historias clínicas en formato electrónico mediante el programa IANUS®. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, estadio tumoral, número de ciclos e intensidad de dosis (mediante el programa Oncofarm®), grados de neutropenia y diarrea post primer ciclo. El test estadístico utilizado fue el chi-cuadrado.

Resultados: La población a estudio fue de 19 mujeres (34,5%) y 36 hombres (65,5%) en total 55 pacientes con una mediana de edad de 64 años (rango = 28-80). La presencia de 6 repeticiones TA (6/6) en la región promotora del gen UGT1A1 apareció en 33 pacientes (60%) y la presencia de 7 repeticiones en uno de los dos alelos (genotipo 6/7) fue en 18 pacientes (32,7%) y el genotipo 7/7 en

4 pacientes (7,3%). Presentó neutropenia grado 4 un paciente con genotipo 7/7 y ninguno con genotipos 6/7 o 6/6. Neutropenia grado 3 se ha presentado en 1 paciente 6/7. Ningún paciente con el genotipo 6/6 ha mostrado neutropenia grave o muy grave post primer ciclo. La relación entre genotipo 7/7 y neutropenia grado 4 es estadísticamente significativa con una $p = 0,029$. La relación entre un alelo con 7 repeticiones (6/7) y neutropenia grado 3-4 no alcanzó significación estadística ($p = 0,078$). Ningún paciente presentó diarrea grado 3-4.

Conclusión: La frecuencia de los genotipos en nuestra población coincide con la publicada por otros autores. En nuestros pacientes se reproduce la asociación entre el genotipo UGT1A1*28/*28 (7 TA/7TA) y la neutropenia severa por irinotecán con esquema folfiri. El pequeño tamaño de la muestra impide conocer si hay asociación entre 6/7 y toxicidad hematológica.

306. VALOR AÑADIDO DE LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA EN LA PREVENCIÓN DE TOXICIDAD DIGITÁLICA

D. Gómez Herrero, B. Porta Oltra, M.A. López-Montenegro Soria, G.M. Muñoz Marín, C. Borrás Almenar y N.V. Jiménez Torres

Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España.

Objetivo: Evaluar el valor añadido del proceso de monitorización farmacocinética clínica en la prevención de toxicidad potencial en pacientes en tratamiento crónico con digoxina.

Material y métodos: Diseño: estudio observacional analítico. Período: 6 años (2003-2008). Criterios de inclusión: pacientes en seguimiento clínico por la Unidad de Farmacocinética Clínica, con más de una monitorización, y que tras cada determinación de concentración plasmática de digoxina (C) se ha realizado un informe farmacocinético individualizado. Variables de estudio: número de pacientes monitorizados, edad (años), número y frecuencia de las monitorizaciones y valores de C. La información se obtuvo del aplicativo informático PkClin® (IMF® s.l.). La determinación de digoxina se realizó en plasma mediante un ensayo de inmunofluorescencia polarizada específico para digoxina y sus metabolitos (Abbott®, Axsym®). En función del momento de la monitorización los resultados se dividieron en dos grupos: -Grupo P: primera monitorización farmacocinética; -Grupo S: monitorizaciones segundas y sucesivas, cuando la frecuencia de monitorización entre dos determinaciones consecutivas era superior a 7 días y menor de 2 años. Los valores de C se clasificaron en 3 niveles: infraterapéuticos ($C < 0,5$ ng/mL), dentro del intervalo terapéutico (C entre 0,5 y 1,5 ng/mL) y supratrapéuticos ($C > 1,5$ ng/mL). La elaboración del informe farmacocinético incluyó en ambos grupos una valoración del resultado junto con una recomendación de individualización de la pauta posológica de digoxina y de nueva monitorización que fue calculada mediante el aplicativo informático pKs (Abbott®). El valor añadido de la monitorización farmacocinética en los pacientes se evaluó mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) de presentar niveles por encima de 1,5 ng/mL en el grupo S respecto al grupo P, así como la reducción absoluta del riesgo (RAR). También se determinó el número necesario a tratar (NNT), indicando el número de pacientes a monitorizar para prevenir una potencial intoxicación digitalica. Todos los resultados se representaron para un intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Resultados: En el período de estudio el número total de monitorizaciones fue de 2.400 correspondientes a 717 pacientes. La edad media ha sido de 79,8 años (IC95% 79,5-80,2) y el número medio de determinaciones por paciente de 3,1 (IC95% 3,0-3,2). Los resultados obtenidos para C han sido: -Grupo P ($n = 717$): infraterapéuticos 57 (7,9%), dentro del intervalo terapéutico 390 (54,4%) y supratrapéuticos 270 (37,7%). -Grupo S ($n = 1683$): infraterapéuticos 173 (10,2%), dentro del intervalo 1142 (67,9%) y supratrapé-

téuticos 368 (21,9%). El RR calculado fue de 1,7 (IC95% 1,5-2), la RAR de 15,8% (IC95% 11,7-19,9), y el NNT de 6,3 (IC95% 5,0-8,6). Todos los resultados fueron estadísticamente significativos. Limitaciones del estudio: no se ha podido clasificar a los pacientes en función de las indicaciones terapéuticas de digoxina.

Conclusiones: El riesgo de obtener un resultado de C supratrapéutico disminuye 1,7 veces cuando los pacientes han sido monitorizados con anterioridad con una reducción absoluta del riesgo del 15,8%. Por cada 6 pacientes monitorizados se previene una potencial intoxicación digitalica. Estos resultados confirman el valor añadido del proceso de monitorización farmacocinética en ese grupo de pacientes.

458. INTERACCIÓN ENTRE ÁCIDO VALPROICO Y ANTIBIÓTICOS CARBAPENÉMICOS

L. España Valiño, E. Fernández Gabriel, S. Sánchez Batán, P. Cid Silva, M. Outeda Macías e I. Martín Herranz

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. España.

Objetivos: Se ha observado una reducción de la concentración de ácido valproico (VALP) en sangre, en ocasiones asociada a convulsiones, en tratamientos de combinación con carbapenemes (ertapenem, meropenem, imipenem...). Nuestro objetivo es evaluar la disminución de la concentración plasmática de ácido valproico (CVALP) cuando se administra conjuntamente con antibióticos carbapenémicos.

Material y métodos: Estudio prospectivo y observacional. Muestra: 100% de las determinaciones. Criterios de inclusión: muestras de pacientes con VALP monitorizados en la sección de Farmacocinética del Servicio de Farmacia a tratamiento con antibióticos carbapenémicos. Período: enero/08-marzo/09. Datos: sexo, edad, peso, dosis de VALP, CVALP sin interacción (CVALP1) y CVALP con interacción (CVALP2), tipo de carbapenem. Recogida de datos: aplicaciones informáticas Gestión documental® y Openlab®. Determinación de niveles plasmáticos por inmunofluorescencia polarizada AXSYM (Abbott). Rango terapéutico: CVALP = 50-100 µg/mL. Para el análisis estadístico se realizó un análisis descriptivo de los datos.

Resultados: Total: 88 muestras (8 pacientes: 6/8 hombres). Edad media = 44 años (rango 17-73), peso medio = 74,87 kg (rango = 56-90), dosis media/kg peso = 28,21 mg/kg (rango 13,33-47,06). CVALP1 media = 73,36 µg/mL, CVALP2 media = 32,24 µg/mL. 2/8 pacientes a tratamiento con ertapenem, 5/8 a tratamiento con meronem 1/8 paciente inicialmente con imipenem y posteriormente con meronem. Se observa que las CVALP2 disminuyen una media de 62,48% (niveles subterapéuticos) en las 24 horas posteriores al inicio con el antibiótico y pese a haber aumentado las dosis de VALP (entre 300 y 1.200 mg) en 6 de los pacientes solo en uno de ellos se llegó a alcanzar el límite inferior del rango terapéutico. Al suspender el tratamiento con el antibiótico carbapenémico, los niveles de VALP vuelven a valores terapéuticos en un rango de tiempo entre 2-14 días (CVALP1 media = 74,54 µg/mL después de suspender el tratamiento con carbapenems). Además existe una diferencia del 59,38% en la disminución de niveles de VALP entre el ertapenem y el meronem (CVALP2 media = 14,86 µg/mL en los pacientes a tratamiento con ertapenem y CVALP2 media = 36,59 µg/mL en los pacientes a tratamiento con meronem).

Conclusiones: Según los resultados obtenidos, la disminución de los niveles de VALP es un "efecto de clase" de los carbapenémicos (con mayor relevancia con el ertapenem) que tiene como consecuencia una significativa reducción de la CVALP a valores subterapéuticos que puede derivar en un aumento de la actividad epiléptica y el número de convulsiones. Es conveniente realizar una monitorización exhaustiva de niveles y plantearse la selección de otro antibiótico o bien considerar la sustitución del tratamiento

anticonvulsivante, ya que parece ser una interacción de inicio rápido y repercusión clínica relevante (elevado porcentaje de disminución de CVALP a niveles subterapéuticos).

68. ¿SE CORRIGEN LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE FENITOÍNA SEGÚN LA ALBUMINEMIA?

N. Sunyer Esquerrà, L. Gratacós Santanach, A. Marull Arnall, M. Fontan Colom y M.T. Butñá Agustí

Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta. Girona. España.

Objetivos: i) Realizar un análisis descriptivo del perfil de pacientes a los que se les solicita una determinación plasmática de fenitoína y determinar en qué porcentaje de estas se solicita la albuminemia.

Material y métodos: Se seleccionaron todas las determinaciones realizadas en el laboratorio de nuestro centro durante el segundo semestre de 2008. Se recogieron los datos demográficos de los pacientes, el servicio solicitante, la concentración plasmática de fenitoína (CPF) y la albuminemia (período \pm 12 días del control de fenitoína). Se corrigieron las determinaciones séricas de fenitoína mediante la ecuación de Sheiner-Tozer y se determinó el porcentaje de pacientes que presentaban CPF fuera del margen terapéutico antes y después de la corrección.

Resultados: Se incluyeron 93 determinaciones (59 pacientes; 70% hombres). El 60% de las determinaciones correspondía a pacientes ambulatorios y el 40% a hospitalizados (65% urgencias y 35% plantas de hospitalización). Al 16% de los pacientes (ninguno de ellos ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos) se les realizó una determinación de albúmina en un período de \pm 12 días de la analítica de fenitoína. Sólo en el 7% de los casos se realizó el mismo día. Si analizamos la población de pacientes con determinación analítica de albúmina ($n = 15$), el 47% tenían hipoalbuminemia, esto supone un 67% de los pacientes hospitalizados y sólo el 17% de los ambulatorios. De estos 15 pacientes, el 40% tenía concentraciones de fenitoína dentro del margen terapéutico, el 27% estaban por encima de éste y el 33% por debajo. De los pacientes que a priori tenían una concentración dentro del margen terapéutico, la mitad pasaron a tener valores por encima de este margen una vez corregidos. En uno de ellos, pasó a la inversa.

Conclusiones: i) Sólo en una pequeña proporción de pacientes (7%), se determina la albuminemia cuando se solicitan CPF. Sería interesante que desde el laboratorio se determinasen ambas concentraciones de forma simultánea. ii) La corrección de CPF es particularmente importante en el paciente hospitalizado (con un mayor porcentaje de hipoalbuminemia). Sin embargo, sería necesario disponer de una mayor población de pacientes para confirmar estos datos.

320. NORMALIZACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA TOTAL DE ÁCIDO VALPROICO EN FUNCIÓN DE LA ALBUMINEMIA

C. Salort Llorca, G.M. Muñoz Marín, B. Porta Oltra, M. González Navarro, J. González Valdivieso y N.V. Jiménez Torres

Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España.

Objetivo: Evaluar la necesidad de normalizar la concentración plasmática total de ácido valproico en la monitorización farmacocinética en función de la albuminemia.

Material y método: Diseño: retrospectivo, observacional y analítico. Período: 6 meses (junio a diciembre de 2008). Criterios de inclusión: pacientes en tratamiento crónico con ácido valproico vía oral o intravenosa en seguimiento por la Unidad de Farmacocinética

Investigación Clínica. Variables de estudio: edad, sexo, concentración plasmática total de ácido valproico (C; intervalo terapéutico: 50-150 $\mu\text{g/mL}$), albuminemia (g/dL) y concentración normalizada según albuminemia (Cn). Los datos se obtuvieron a través de los aplicativos de farmacocinética PKClin (IMF SL) y del laboratorio de análisis clínicos GIPI (IconMedialab). La determinación plasmática de ácido valproico se realizó mediante inmunofluorescencia polarizada (FPIA) (Abbott, AxSYM). Cuando la albuminemia no estaba disponible se estimó como un 60% del valor de las proteínas totales. Para el cálculo de Cn se aplicó la fórmula de Hermida y Tutor: $Cn = \text{alfa}/6,5 * C$; siendo alfa un factor de corrección equivalente a la fracción libre teórica obtenido de datos bibliográficos expresado en porcentaje y 6,5 el valor de la fracción libre (alfa) correspondiente a 4,2 g/dL de albuminemia. Análisis estadístico: descriptivo de frecuencias en variables categóricas y de medias en variables continuas. En las variables categóricas se realizó una prueba de Chi-cuadrado de comparación de proporciones.

Resultados: Se incluyeron 279 determinaciones de ácido valproico correspondientes a 209 pacientes (53,3% varones). La mediana de edad (rango) fue 41 años (1-96). En 208 monitorizaciones (74,5%), que correspondían a 144 pacientes, se disponía de albuminemia real o estimada. El valor medio de albuminemia (IC95%) fue de 3,57 g/dL (3,48-3,66 g/dL). Los valores de C fueron: 30,8% (64/208) infraterapéuticos, 67,3% (140/208) terapéuticos y 1,9% (4/208) supratrapéuticos. Tras la normalización los valores de Cn fueron 13,9% (29/208) infraterapéuticos, 72,1% (150/208) terapéuticos y 13,9% (29/208) supratrapéuticos ($p < 0,01$). Los incrementos de concentración que conllevaron cambios en la clasificación según el intervalo terapéutico fueron: el 50% (32/64) de las C infraterapéuticas pasaron a Cn terapéuticas y el 7,4% (3/64) pasaron a Cn supratrapéuticas; el 15,7% (22/140) de las C terapéuticas pasaron a Cn supratrapéuticas. El 100% de los cambios descritos en la clasificación se produjeron en pacientes con albuminemia inferior a 4 g/dL. En estos pacientes, que representan el 68,8% (99/144) de nuestra población, al normalizar las concentraciones en función de la albuminemia, los incrementos de concentración son en todos los casos clínicamente significativos (superiores al 20%). Limitaciones del estudio: se utilizó la concentración plasmática como variable subrogada de eficacia clínica.

Conclusión: En los pacientes con albuminemia inferior a 4 g/dL las diferencias de concentración tras la normalización en función de la albuminemia podrían modificar los criterios de individualización posológica del tratamiento con valproico.

870. MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE VORICONAZOL (VCZ): EXPERIENCIA CLÍNICA

M. Marín Marín, A. Aldaz Pastor, A.C. Riestra Ayora y J. Giráldez Deiro

Clínica Universidad de Navarra. Navarra. España.

Objetivos: El voriconazol, antifúngico triazólico, introducido en la terapéutica española en 2002, reúne las características necesarias para ser sujeto de monitorización farmacocinética: rango terapéutico definido, estrecho, amplia variabilidad interindividual, farmacocinética de eliminación no lineal e importantes interacciones medicamentosas. El objeto de este trabajo es describir la monitorización farmacocinética asistencial de este antifúngico y las ventajas derivadas de la misma.

Material y métodos: Se han analizado, retrospectivamente, las historias clínicas y farmacocinéticas de los pacientes en tratamiento con voriconazol que hayan requerido informe de la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia. Los datos de los pacientes (antropométricos, clínicos, microbiológicos así como las concentraciones y tiempos de extracción respecto a las tomas) se

recogieron en un fichero Excel (vs 97 SR-2). Se han estimado los pesos de dosificación con los factores de 0,4 y 0,25 y el peso ideal mediante la ecuación de Devine. Las concentraciones en las muestras biológicas (suero y líquido cefalorraquídeo) se determinaron por HPLC de acuerdo con el método desarrollado en la Unidad. El período de estudio ha sido de junio de 2008 a marzo de 2009. El rango terapéutico considerado es de 1,5-5 µg/mL. En la primera monitorización los pacientes recibían las dosis de acuerdo a ficha técnica.

Resultados: Se han evaluado un total de 11 pacientes (5 varones y 6 mujeres), edad (58,3 ± 15,6 años), talla (165,3 ± 10,97cm), peso actual (78,6 ± 17,33 kg), peso ideal (58,5 ± 11,14 kg), peso de dosificación con factor 0,4 (69,6 ± 12,57 kg) y con factor 0,25 (68,1 ± 11,26 kg). Ocho pacientes iniciaron tratamiento disponiendo del resultado micológico positivo para *Candida* spp. (n = 5), *Aspergillus fumigatus* (n = 1) y *Fusarium* (n = 2). Los 3 restantes iniciaron terapia empírica confirmándose posteriormente como positivos para *Candida* spp (n = 1) y *Aspergillus fumigatus* (n = 1). El origen de la infección fue principalmente respiratorio (45,5%), drenaje biliar (9%), nasal (9%), meningitis (9%), periclostomía (9%), piel (9%) y hemocultivo (9%). El 54,5% (n = 6) de los pacientes presentaban en la primera monitorización concentraciones séricas terapéuticas, 5 de ellos recibían la medicación vía oral y 1 vía endovenosa. Dada su adecuada evolución clínica y estabilidad de la pauta no requirieron posteriores monitorizaciones a excepción de 1 paciente en quien fue necesario repetir la monitorización tras la conversión a vía oral. Los otros 5 pacientes restantes (45,5%) presentaron valores infraterapéuticos (0,4 ± 0,2 µg/mL n = 3) y supratherapéutico (7,15 ± 2,05 µg/mL n = 2). En ellos se realizaron 5,19 ± 4,24 monitorizaciones adicionales, alcanzando concentraciones terapéuticas tras la segunda. En tres de estos pacientes las concentraciones fuera de rango se asociaron con la ingesta de inhibidores como amiodarona, claritromicina (7,15 ± 2,05 µg/mL) e inductores como rifampicina (0,4 ± 0,2 µg/mL). Los pacientes obesos en tratamiento oral obtuvieron concentraciones infraterapéuticas. Todos una vez alcanzadas concentraciones dentro del rango evolucionaron favorablemente.

Conclusiones: Se confirma la utilidad del rango terapéutico descrito. Se considera obligatorio monitorizar VCZ en pacientes obesos y en aquellos que reciban tratamiento concomitante con fármacos que puedan interferir de manera potencial en el metabolismo del VCZ. Las recomendaciones para tratamiento oral en ficha técnica pueden originar concentraciones subterapéuticas en pacientes obesos.

6. EL POLIMORFISMO MDR1 3435C>T DETERMINA EL RIESGO DE RECHAZO AGUDO EN TRASPLANTADOS CARDÍACOS TRATADOS CON CICLOSPORINA

B. Isla Tejera, A. Suárez García, V. Luna Guerrero, J. Martínez Moreno y M.D. Aumente Rubio

Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Objetivos: Se han descrito diversos factores sociodemográficos y clínicos que condicionan un mayor riesgo de rechazo agudo tras el trasplante cardíaco. Sin embargo aún existe poca información acerca del papel que tendrían los parámetros farmacocinéticos y farmacogenéticos en el desarrollo de esta complicación. Nuestro objetivo fue analizar la influencia de dichos factores en el tiempo libre de rechazo agudo en el primer año del trasplante cardíaco.

Materiales y métodos: A partir de una muestra de 67 pacientes adultos sometidos a un primer trasplante de corazón que habían recibido CsA dentro de su esquema inmunosupresor, se obtuvo información sociodemográfica y clínica, se determinaron las concentraciones previa (C0) y tras dos horas de la dosis (C2) de CsA du-

rante el primer mes postrasplante y se registraron los episodios de rechazo agudo significativo (grado ≥ 3A según The International Society for Heart and Lung Transplantation) en el primer mes, tercer mes y año del trasplante. Se genotipó el polimorfismo MDR1 3435C>T mediante PCR-RFLP. Las variables sociodemográficas, clínicas, cinéticas y genéticas se analizaron en función de la presencia o no de rechazo agudo significativo con una prueba de χ^2 o un test de ANOVA de un factor. Con aquellos parámetros cinéticos que mostraron diferencias estadísticamente significativas, se representaron curvas ROC para identificar valores que permitieran identificar aquellos pacientes con algún episodio de rechazo agudo. Utilizando estos puntos de corte y los genotipos, se determinó el tiempo libre de rechazo al primer mes, tercer mes y al año del trasplante. Finalmente, se construyó un modelo de regresión logística que permitiese predecir el riesgo de rechazo en estos pacientes.

Resultados: En los pacientes que presentaron un rechazo agudo al primer mes del trasplante se observaron valores menores de C0/D el día +3 (0,38 ± 0,30 vs 0,57 ± 0,34 ng/mL-1/mg; p = 0,04), de C0/D/peso el día +3 (26,5 ± 18,8 vs 39,1 ± 21,8 ng/mL-1/mg/kg; p = 0,03) y C2/D/peso el día +7 (166 ± 1,18 vs 195,7 ± 1,07 ng/mL-1/mg/kg; p = 0,04). Los puntos de corte obtenidos mediante las curvas ROC que sirvieron para realizar el análisis temporal fueron: C0/D el día +3 (AUC = 0,714; p = 0,001; punto de corte = 0,346 ng/mL-1/mg), C0/D/peso el día +3 (AUC = 0,696; p = 0,003; punto de corte 23,67 ng/Kg/ml-1/mg) y C2/D/peso el día +7 (AUC = 0,768; p = 0,001; punto de corte = 200,2 ng/Kg/ml-1/mg). Tan solo se observaron diferencias significativas para MDR1 3435C>T en relación al tiempo libre de rechazo al primer mes ($\chi^2 = 8,1$; p = 0,017). En el análisis de regresión logística se incluyeron la edad, el género y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del receptor, el genotipo de MDR1 3435C>T, así como los valores de C0/D y C0/D/peso del día +3. En el modelo final, las únicas variables que quedaron fueron el genotipo MDR1 3435C>T (genotipo TT: $\beta = -3,167$, IC95% = 0,011-0,451, p = 0,0237) y el género del receptor (mujer: $\beta = 2,258$, IC95% = 1,655-7,753, p = 0,0184).

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que ser receptor con genotipo TT para MDR1 C435C>T y género masculino está asociado a menor riesgo de rechazo agudo significativo el primer mes postrasplante.

10. RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS TOTALES Y LIBRES DE ÁCIDO VALPROICO

P. García Poza, M.R. Ortiz Navarro, L. Echarri Martínez, P. Sánchez López, P. Montenegro Álvarez de Tejera y M.A. Cabanes Mariscal

Hospital Gómez Ulla. Madrid. España.

Introducción: El ácido valproico se une en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas (90-95%). Se estima que en pacientes en tratamiento con ácido valproico, la concentración plasmática no unida a proteínas (Cl) corresponde a un 10% de la concentración total (Ct). Sin embargo, numerosos factores (hipoalbuminemia, enfermedad hepática, enfermedad renal, interacciones, entre otros) hacen que en la práctica esta relación sea muy variable. Desde el año 2006 nuestro Servicio de Farmacia registra de manera sistemática ambas concentraciones de las solicitudes de niveles de ácido valproico que demandan las unidades clínicas.

Objetivo: Describir la relación entre las concentraciones plasmáticas total y libre de ácido valproico en los pacientes monitorizados desde 2006 en un hospital terciario.

Materiales y métodos: Los datos fueron obtenidos del programa FCIN®, base de datos utilizada para gestionar los informes farmacocinéticos realizados en el Servicio de Farmacia. El estudio incluye todas las determinaciones de los niveles plasmáticos de ácido

valproico solicitadas entre enero 2006 y febrero 2009. Se excluyeron los pacientes a los cuales sólo se les determinó una de las dos concentraciones (libre o total), y los pacientes sometidos a hemodiálisis en el momento de la determinación. Se analizaron un total de 1614 determinaciones (807 de ácido valproico total y 807 de ácido valproico libre), correspondientes a 222 pacientes. El tratamiento estadístico se realizó a través del paquete SPSS versión 15.0. Una $p < 0,05$ se consideró significativa.

Resultados: La mediana de Ct fue 49,48 $\mu\text{g/mL}$ (rango intercuartílico 33,73-65,50 $\mu\text{g/mL}$). La mediana de Cl fue 6,55 $\mu\text{g/mL}$ (rango intercuartílico 4,32-9,32 $\mu\text{g/mL}$). La mediana de la fracción libre fue 12,84% (rango intercuartílico 10,04 - 17,57%). Se obtuvo un coeficiente de correlación r de Spearman de 0,74 ($p = 0,01$) entre las variables Ct y Cl y, por otra parte, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de Cl (experimental) y Cl teórica (calculada como el 10% de Ct).

Conclusiones: Existe una gran variabilidad en la relación entre la concentración plasmática de ácido valproico total y ácido valproico libre en las determinaciones estudiadas. La media de concentraciones de ácido valproico libre experimentales encontradas en nuestra población difiere de los datos encontrados en la bibliografía, siendo ésta claramente superior al 10% teórico. Según estos datos resulta poco fiable la estimación de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico libre a partir, únicamente, de las de ácido valproico total. Por lo tanto, para realizar una adecuada monitorización farmacocinética en los pacientes tratados con ácido valproico en nuestro hospital, sigue siendo necesario determinar ambas concentraciones.

Conflicto de intereses: Ninguno.

94. EVALUACIÓN DE LOS RÉGIMENES DE DOSIFICACIÓN INICIAL DE VANCOMICINA Y AMINOGLUCÓSIDOS E INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA

A. Smits Cuberes, P. Toro Chico, M. Pérez Encinas y A.M. Gómez Pedrero

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. España.

Objetivo: Valorar la idoneidad de los regímenes posológicos iniciales de vancomicina y aminoglucósidos de acuerdo a criterios clínicos y farmacocinéticos y realizar la intervención farmacéutica en aquellos pacientes incorrectamente dosificados.

Material y método: Análisis prospectivo de los regímenes posológicos de vancomicina, gentamicina y amikacina en los pacientes ingresados de un hospital terciario de 450 camas durante marzo del 2009. Se excluyeron del estudio los pacientes ingresados en Cuidados Intensivos, Pediatría y Neonatología. Como herramientas se utilizaron la historia clínica (Selene®), la prescripción del programa Farmatools® y el programa PKS-Abbott® de análisis farmacocinético. Para cada paciente se recogieron las siguientes variables: demográficas (edad, sexo, peso y talla); bioquímicas (creatinina plasmática); posológicas (dosis, pautas y tiempos de administración); clínicas (diagnóstico y motivo de prescripción) y el tiempo de extracción de las muestras. Al inicio de cada tratamiento se elaboró un informe farmacocinético de adecuación del régimen posológico prescrito, interviniendo en aquellos casos en los que el régimen no fuera adecuado y plasmando la intervención sobre la hoja de prescripción de Dosis Unitaria. El análisis farmacocinético de los regímenes posológicos se realizó mediante ajuste bayesiano con método monocompartimental (amikacina, gentamicina) y bi-compartimental (vancomicina), estimándose el aclaramiento plasmático, Vd, $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$. Se individualizó el régimen modificando el intervalo o la dosis para alcanzar concentraciones dentro de los márgenes terapéuticos considerados: vancomicina $C_{\text{máx}} = 30\text{-}40 \mu\text{g/mL}$, $C_{\text{mín}} = 10\text{-}15 \mu\text{g/mL}$ (20 $\mu\text{g/mL}$ en neumonías graves, SARM resistencias, diálisis); gentamicina en régimen convencional

$C_{\text{máx}} = 5\text{-}10 \mu\text{g/mL}$, $C_{\text{mín}} = 0,5\text{-}2 \mu\text{g/mL}$; gentamicina en régimen de ampliación de intervalo $C_{\text{máx}} = 15\text{-}25 \mu\text{g/mL}$, $C_{\text{mín}}$ indetectable; amikacina en régimen convencional $C_{\text{máx}} = 20\text{-}30 \mu\text{g/mL}$, $C_{\text{mín}} = 1\text{-}4 \mu\text{g/mL}$ (8 $\mu\text{g/mL}$ en infecciones severas) y amikacina en régimen de ampliación de intervalo $C_{\text{máx}} \geq 60 \mu\text{g/mL}$, $C_{\text{mín}}$ indetectable.

Resultados: De un total de 88 pacientes, 47 iniciaron tratamiento con vancomicina, 27 con gentamicina y 14 con amikacina. Se realizó el informe farmacocinético sobre 66 pacientes: 37 con vancomicina, 18 con gentamicina y 10 con amikacina. 31 fueron hombres, la edad media fue de 70 años (25-95) y el aclaramiento de creatinina medio de 54,3 ml/min (13,5-152,6). Los motivos de prescripción más frecuentes fueron infecciones respiratorias (24,2%), infecciones urinarias (19,7%), infección de herida quirúrgica (10%) y bacteremia (6%). El total de pacientes incorrectamente dosificados fue de 42,4%, siendo la proporción de pacientes sobredosificados 9/37 con vancomicina, 1/18 con gentamicina y 3/10 con amikacina. La proporción de infradosificados fue de 3/37 con vancomicina, 11/18 con gentamicina y 1/10 con amikacina. De los pacientes que fueron objeto de intervención, en un 32,1% la intervención fue aceptada, rechazada en un 35,7% y no valorable en un 32,1% (alta del paciente o suspensión del tratamiento). En 2 casos los facultativos solicitaron niveles plasmáticos como se recomendaba en el informe farmacocinético.

Conclusiones: El porcentaje de pacientes correctamente dosificados es bajo en aminoglucósidos, especialmente gentamicina. Por el contrario se observa una tendencia hacia una mejor dosificación en vancomicina. Son necesarias recomendaciones de dosificación inicial en medicamentos con estrecho margen terapéutico, así como la difusión de la aplicación práctica de la farmacocinética clínica.

9. ALTAS CONCENTRACIONES PREDOSIS DE CICLOSPORINA Y MAYOR RIESGO DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN TRASPLANTADOS CARDÍACOS PORTADORES DEL GENOTIPO GG DE NFATC1 751 G>T

B. Isla Tejera, A. Suárez García, V. Luna Guerrero, J.M. Arizón y M.D. Aumente Rubio

Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Objetivos: El gen NFATC1 codifica el factor de transcripción NFATC1 que juega un importante papel en la modulación de genes proinflamatorios que median la respuesta del linfocito T. Nuestro objetivo fue determinar el papel del polimorfismo NFATC1 751G>T sobre las concentraciones de ciclosporina (CsA) y la frecuencia de infecciones oportunistas en pacientes trasplantados cardíacos durante el primer mes postrasplante.

Material y métodos: Se seleccionaron 67 pacientes adultos sometidos a un trasplante de corazón que habían recibido CsA como tratamiento inmunosupresor durante el primer año. Se determinaron las concentraciones de CsA antes (C0) y tras 2 horas (C2), de la dosis matutina en la primera semana tras la cirugía, ajustada por dosis y peso. A todos los pacientes se realizó el genotipado de NFATC1 751G>T mediante RFLP-PCR. Se identificaron los casos de infección mediante técnicas microbiológicas de serología, PCR o cultivos. Se analizaron los datos mediante ANOVA de un factor con corrección múltiple de Bonferroni y un test post-hoc de Tukey, así como el test de Chi-cuadrado con corrección de Yates.

Resultados: Se observaron diferencias estadísticamente significativas de en función de los genotipos de NFATC1 751G>T, de modo que los portadores del genotipo GG presentaron, durante la primera semana tras el trasplante, valores mayores de C0/D/peso (ng. mL-1/mg/kg) que los portadores del genotipo TT (TT: $33,9 \pm 18,1$; TG: $37,9 \pm 12,3$; GG: $46,9 \pm 8,3$; $p = 0,03$). La frecuencia de infec-

ciones oportunistas ocasionadas durante el primer mes por virus del género Herpesviridae (herpes simplex tipo I y citomegalovirus) fue mayor en los pacientes portadores del alelo G para este polimorfismo (13,2% vs 0% $p = 0,039$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de infecciones bacterianas para el mismo período.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que las diferencias genotípicas de NFATC1 751G>T podrían condicionar las concentraciones de CsA y el riesgo de infecciones oportunistas en el período precoz de los pacientes trasplantados cardíacos.

5. ANÁLISIS FARMACOGÉNICO DE LA CINÉTICA DE ABSORCIÓN DE CICLOSPORINA EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA DE PACIENTES TRASPLANTADOS CARDÍACOS

B. Isla Tejera, M.D. Aumente Rubio, J. Martínez-Moreno, J.M. Arizón y A. Suárez García

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Objetivos: A pesar de la información científica aparecida en estos últimos años, continúan existiendo discrepancias en la interpretación clínica de los resultados de estudios farmacogenéticos relacionados con la farmacocinética de la ciclosporina (CsA). Uno de los factores más importantes es el origen étnico tan distinto de las poblaciones en las que han sido llevados a cabo los diferentes trabajos. Este factor conlleva grandes diferencias en las frecuencias poblacionales de los alelos de dichos polimorfismos de nucleótido único (SNP), lo que hace difícil extrapolar a nuestra práctica clínica los resultados obtenidos en poblaciones genéticamente distantes. Dado que, hasta el momento, no existe ningún estudio de este tipo realizado en población de nuestro entorno, nos propusimos determinar el papel de MDR1 3435C>T, CYP3A4 -390A>G (CYP3A4*1B/*1) y CYP3A5 6986A>G (CYP3A5*1/*3) sobre la cinética de absorción de CsA en una población española de pacientes adultos trasplantados de corazón.

Material y métodos: Se seleccionó una muestra de 30 pacientes adultos sometidos a un primer trasplante de corazón que habían recibido CsA como tratamiento inmunosupresor. En el primer mes tras el trasplante se realizó un estudio farmacocinético a cada paciente para determinar los valores del área de concentración de CsA bajo la curva de 0 a 12 horas (AUC₀₋₁₂), la concentración de CsA en estado de equilibrio (C_{ss}), la concentración máxima de CsA (C_{max}) y el tiempo en alcanzar dicha concentración (T_{max}). En todos los pacientes se genotiparon, mediante PCR-RFLP, MDR1 3435C>T, CYP3A4 -390A>G (CYP3A4*1B/*1) y CYP3A5 6986A>G (CYP3A5*1/*3). Se utilizó el test de Shapiro-Wilk para comprobar si la distribución de las variables seguía un modelo normal. Se realizó un análisis de los parámetros farmacocinéticos en función de los genotipos de cada SNP mediante el test de Kruskal-Wallis. Los valores se representan como mediana (rango intercuartílico). Se consideró que existía significación estadística con un valor de $p < 0,05$.

Resultados: Ser portador del alelo T para el polimorfismo MDR1 3435C>T se asoció a valores mayores de AUC₀₋₁₂ [TT/TC: 6.686 (5.583-7.050) ng.h.mL⁻¹; CC: 4.569 (4.165-4.811) ng.h.mL⁻¹; $p = 0,01$] y de C_{ss} [TT/TC: 554 (481-587) ng.mL⁻¹; CC: 340 (301-435) ng.mL⁻¹; $p = 0,05$]. No se encontraron diferencias significativas en el resto de polimorfismos estudiados.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que las diferencias genotípicas de MDR1 3435C>T podrían explicar parte de la variabilidad interindividual en la absorción de la CsA en una población española de pacientes trasplantados de corazón. La identificación de las variantes de dicho SNP podría ser de utilidad clínica ya que permitiría, tras identificar aquellos pacientes con el genotipo asociado a una menor capacidad de absorción de CsA, iniciar desde el primer día el tratamiento con este fármaco a dosis mayores.

202. USO DE LA BILIRRUBINEMIA COMO BIOMARCADOR DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE RIFAMPICINA: IMPLICACIONES CLÍNICAS

R. Lozano Ortíz, M. García Vázquez, I. Andrés Arribas, F. Sebastián Pérez, M. Bolea Zamora y F. De La Fuente Sanjuán

Hospital Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza. España.

Objetivo: Rifampicina (rif) es un antibiótico utilizado en el tratamiento de tuberculosis (TBC), siendo sus mayores problemas la toxicidad hepática, la pérdida de adherencia y las resistencias primarias y/o adquiridas. Dado que bilirrubina (bil) y rif compiten con OATP (liver-specific organic anion uptake transporter) en su captación por el hígado para su posterior eliminación, hemos estudiado la correlación entre las concentraciones de bil-rif al objeto de utilizarla en el manejo clínico de rif.

Material y métodos: Muestra compuesta de 72 pacientes, 22% mujeres, 60,7 ± 13,2 kg, 35,7 ± 14,1 años, 175 ± 9 cm, en tratamiento con 600 mg rif, según los protocolos vigentes de TBC. Se recogieron datos relativos a BT (bil total), WBC (recuento leucocitos) e historia farmacoterapéutica. Los esquemas terapéuticos más empleados fueron [E+H+Z+R] (2 meses) + [H+R] (4 meses) secuencialmente, 36% de los pacientes, [E+H+Z+R] o [H+Z+R] en monoterapia, 25% pacientes y secuencias variadas en el resto. Para el ajuste de las dosis se tuvo en cuenta cinética Michaelis-Menten y modelo de inhibición competitiva. Todos los datos se expresan como media ± desviación estándar.

Resultados y discusión: Para valorar la influencia de bil sobre C_{ss} rif se tuvo en cuenta: dV_{rif}/dC_{rif} , dV_{bil}/dC_{bil} y $dV_{rif} = -dV_{bil}$ (dV = derivada velocidad eliminación dC = derivada concentración) y, entonces: $\Delta [rif] = \Delta [bil]/Eo_2 \times Km_{rif} \times Km_{bil}$ ($Eo = [OATP]$, $Km = cte. Michaelis$). La BT fue de 0,75 ± 0,18 mg/dl y $Bl = 0,29 \pm 0,32$, estableciéndose ambos como valores de referencia, asociados a una C_{max} rif teórica de 15,0 ± 5,0 µg/ml. Quedando: $[rif]_{-15} = 16,3$ ($[bil] - 0,75$). El 75% de la muestra se encontraba dentro de los límites óptimos de BT (0,6-0,9). El 7,7% presentó BT ≤ 0,6 y C_{max} rif teórica ≤ 10 µg/ml, por infradosificación o mala adherencia, derivando en mayor riesgo de fracaso terapéutico y/o resistencias adquiridas, ya que no se mantuvo C_{ss} > CMI (0,5 µg/ml) durante al menos el 60% del tiempo. Otro 6,9% tenía BT ≥ 0,9 y C_{max} rif teórica ≥ 18 µg/ml, por sobredosificación, toxicidad hepática y/o polimorfismos de UGT1A1, siendo necesaria la suspensión, cambio de tratamiento y/o ajuste de la dosis. En el 49% de los pacientes se comprobó mejoría clínica reflejada en disminución del WBC ≥ 3 unidades, careciendo de datos en un 30% y no observándose la misma en el 21% restante.

Conclusiones: 1. El método descrito permite el análisis de los principales factores que afectan a la inhibición competitiva entre dos sustratos, como son: concentración enzimática OATP (exponencialmente) y Km de ambos. 2. Bilirrubina total constituye un buen biomarcador de la C_{ss} rifampicina. Pudiéndose, además, detectar si ha habido infradosificación y/o mala adherencia si es inferior a 0,6 y riesgo de toxicidad si es superior a 0,9. 3. El 90% de los pacientes finalizó el tratamiento, en el 4,5% se substituyó rifampicina por toxicidad y el 6,5% presentó mala adherencia al tratamiento.

187. INFLUENCIA DE LA INHIBICIÓN E INDUCCIÓN DE LA UDP GLUCURONIL TRANSFERASA (UGT) EN LA FARMACOCINÉTICA DE LAMOTRIGINA

R. Lozano Ortiz, R. Marín Lacasa, A. Pascual García, M.J. Santacruz Abión, S. De Miguel Gimeno y D. Vázquez Rodríguez

Hospital Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza. España.

Objetivo: La lamotrigina (ltg) es eficaz como eutimizante en la enfermedad bipolar. Sus efectos iatrogénicos, poco frecuentes

pero de gran gravedad clínica (S. de Stevens-Johnson y/o síndrome de Lyell, etc.), suelen aparecer a las 2-8 semanas de iniciar el tratamiento. Un lento y controlado ajuste de dosis así como de las interacciones disminuye el riesgo de aparición de los mismos. En este trabajo hemos estudiado la influencia de la bilirrubina y otros inhibidores e inductores enzimáticos de UGT1A4 y 2B7 sobre las concentraciones plasmáticas de lgt.

Material y métodos: Muestra de 20 pacientes, 52% mujeres, $55,1 \pm 15,2$ años, $70,8 \pm 19,3$ Kg, en tratamiento con Ltg, $242,6 \pm 51,2$ mg, permaneciendo al menos 4 semanas en dosis de mantenimiento, a los cuales se determinó Ltg, BT (bil total), BI (bil Indirecta) y prolactina en plasma. Se asumió cinética de Michaelis-Menten y modelo de inhibición competitiva. Los datos se presentaron como media \pm desviación estándar.

Resultados: Presentaron BT de $0,42 \pm 0,13$ mg/dL, BI de $0,29 \pm 0,12$ mg/dL y C_{ss} lgt de $3,81 \pm 2,50$ µg/ml. Para valorar la influencia de inhibidores e inductores se tuvo en cuenta: $dV \text{ lgt}/dC \text{ lgt}$, $dV \text{ bil}/dC \text{ bil}$ y $dV \text{ lgt} = -dV \text{ bil}$ ($dV =$ derivada velocidad eliminación $dC =$ derivada concentración). Resultando: $\Delta [\text{lgt}] = \Delta [\text{bil}] / Eo2 \times Km \text{ lgt} \times Km \text{ bil}$ ($Eo =$ concentración UGT, $Km =$ Cte. Michaelis-Menten) y teniendo en cuenta que $C_{ss} \text{ lgt} = \text{dosis}/50$ cuando $BI = 0,3$, queda: $[\text{lgt}] - \text{dosis}/50 = [\text{bil}] - 0,3 / Eo2 \times Km \text{ lgt} \times Km \text{ bil}$ ($r^2 = 0,76$). Observándose un aumento aproximado de la actividad enzimática-UGT, por autoinducción e hiperprolactinemia superior a 1.500 µUI/ml, del 30%, disminución aproximada del 15% de la misma en mayores de 70 años y del 30% en mayores de 80 años. Los factores principales que afectan a la C_{ss} lgt son la cantidad de enzima UGT (Eo) y la Km de inhibidores con respecto a las de bil y lgt, de acuerdo con la siguiente relación: $\Delta [\text{lgt}]/\Delta [\text{inh}] = Km \text{ inh}/Km \text{ lgt}$ ($\text{inh} =$ inhibidor). Se ha comprobado que olanzapina es un inhibidor sobre UGT1A4, aunque de menor potencia que bil, y valproato lo es sobre UGT2B7.

Conclusiones: 1. El método descrito permite el análisis de los principales factores que afectan a la inhibición competitiva entre dos sustratos, como son: concentración enzimática UGT (exponencialmente) y Km de ambos. 2. Sobre UGT1A4 los fármacos con valor de Km intermedio entre los de bilirrubina y lamotrigina, como olanzapina, disminuyen la C_{ss} lamotrigina. 3. La prolactina en niveles superiores a 1.500 µUI/ml, es el principal inductor interno de UGT2B7, disminuyendo la C_{ss} lamotrigina al aumentar ésta. 4. Para minimizar los efectos secundarios se debe realizar un lento escalado dosis (autoinducción enzimática) y evitar inhibidores potentes sobre UGT2B7 (valproato) y UGT1A4 (elevadas concentraciones de bilirrubina), que aumentan la C_{ss} lamotrigina.

167. PRESENTACIÓN DEL PRIMER CASO DE TOXICIDAD POR IRINOTECÁN PROBABLEMENTE RELACIONADO CON EL EXTREMADAMENTE RARO GENOTIPO UGT1A1 6/8

M.J. Lamas, G. Durán, E. Balboa, M.T. Chuclá, R. López y F. Barros

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Objetivo: El metabolito activo de irinotecán, SN38, se elimina en gran medida por conjugación por la enzima UGT1A1. Una baja actividad de esta enzima se ha asociado a riesgo alto de neutropenia grave. La reducción de actividad se debe en gran medida a un polimorfismo en la región promotora del gen: el mayor de número de repeticiones del tándem TA está asociado a menor actividad transcripcional. Se ha demostrado un riesgo más elevado de neutropenia grave por irinotecán en pacientes que portan el alelo con 7 repeticiones, especialmente en homocigotos (UGT1A1*28/28), frente a los homocigotos con 6 (TA) (UGT1A1*1/1). El polimorfismo con 8 (TA) es muy poco frecuente (0,008%) y sólo se ha estudiado en su relación con altos niveles de bilirrubina. Presentamos el

primer caso de un paciente con UGT1A1 6/8 tratado con irinotecán.

Método: El genotipo se encontró en el curso de un estudio de análisis de perfiles farmacogenéticos de pacientes con cáncer colorrectal previo consentimiento informado. La técnica utilizada fue genotipado directo de DNA de muestras sanguíneas y la correlación genotipo-fenotipo se hizo con el análisis retrospectivo de la historia clínica. Las variables estudiadas son: sexo, edad, diagnóstico y estadiaje del paciente, bilirrubina y transaminasas previas y post-tratamiento, tratamientos utilizados, número de ciclos administrados, toxicidades grado 3-4 según CTC v 3.0, y resultados del tratamiento.

Resultados: Se trata de un paciente varón caucásico de 67 años diagnosticado de cáncer rectal estadio III en julio de 2006. La muestra de pacientes analizados era de 294, su genotipo resultó ser UGT1A1 6/8 y DPYD normal. La frecuencia en nuestra serie del UGT1A1 6/8 es 0,0034%. En julio 2006 inició quimioradioterapia sobre el recto basada en 5 fu con buena tolerancia clínico-hematológica. En diciembre de 2006 se hizo cirugía sin hallar respuesta en el tumor. En enero 2007 inició 4 ciclos de folfox adyuvante: tras los ciclos 1/2 y 2/2 presentó neutropenia grado 2 + leucopenia grado 1. En septiembre de 2007 se diagnosticó de múltiples metástasis hepáticas e inicia tratamiento con folfiri-avastin al 75% por afectación hepática (bilirrubina = 5,5 UI/L, GOT = 104 UI/L, GPT = 243 UI/L, GGT = 651 UI/L; INR, albúmina y proteínas plasmáticas normales). Tras el ciclo 1/1 presentó neutropenia grado 4 + leucopenia grado 3. Aumentó la bilirrubina (18 g/dl) pero disminuyeron las transaminasas (GOT = 55 UI/L, GPT = 49 UI/L, GGT = 186 UI/L). Se suspendió el irinotecán. Continuó con 5fu sin irinotecán (esquema de Gramont) + bevacizumab: recibe 3 ciclos al 50% de dosis sin toxicidades hematológicas, y los niveles de bilirrubina y transaminasas permanecieron inalterados. En noviembre de 2007 falleció por síndrome hepatorenal causado por su enfermedad oncológica.

Conclusión: Este es el primer caso comunicado en la literatura que correlaciona probablemente el genotipo UGT1A1 6/8 con toxicidad por irinotecán. La mala función hepática es otra variable que aumenta el riesgo de toxicidad pero el paciente toleró bien el esquema de 5fu. Es un genotipo muy poco frecuente pero su impacto en la tolerancia a irinotecán puede ser muy alto.

459. RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO VALPROICO TOTAL, LIBRE Y ALBÚMINA SÉRICA EN PACIENTES DE UCI

L. España Valiño, M.T. Rabuñal Álvarez, E. Fernández Gabriel, S. Sánchez Batán e I. Martín Herranz

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. España.

Objetivos: El ácido valproico (VALP) se une a la albúmina (ALB) en un 85-90% y esta unión es saturable. Sólo la fracción de VALP libre es farmacológicamente activa. Nuestro objetivo es determinar la relación entre la concentración plasmática total de ácido valproico (CTVALP) y la concentración plasmática libre de ácido valproico (CLVALP) y evaluar si CLVALP se modifica en situaciones de hipoalbuminemia.

Material y métodos: Estudio prospectivo y observacional. Muestra: 100% de las determinaciones. Criterios de inclusión: muestras de pacientes ingresados en UCI tratados con VALP monitorizados en la sección de Farmacocinética del Servicio de Farmacia con niveles de ALB (CALB) recientes (± 20 días). Periodo: septiembre/08-marzo/09. Datos: sexo, edad, peso, dosis de VALP, CTVALP, CLVALP, CALB. Recogida de datos: aplicaciones informáticas Gestión documental® y Openlab®. Determinación de niveles plasmáticos por inmunofluorescencia polarizada. CTVALP: AXSYM (Abbott). CLVALP: TDX/FLX (Abbott) con pretratamiento mediante el sistema de micropartición Centrifree®. Rangos terapéuticos: CTVALP = 50-100

$\mu\text{g/mL}$, CLVALP = 5-15 $\mu\text{g/mL}$. CALB óptimo = 3-5,5 g/dL. Para el análisis estadístico se realizó un análisis descriptivo de los datos.

Resultados: Total: 36 muestras (12 pacientes: 83,33% hombres). Edad media = 56 años, peso = 69,50 kg (rango 64-90), dosis media/kg peso = 22,96 mg/kg (rango 11,25-40). CALB media = $2,35 \pm 0,21$ g/dL. CTVALP media = 19,66 $\mu\text{g/mL}$, CLVALP media = 5,73 $\mu\text{g/mL}$. Del total de determinaciones de CTVALP < 50 $\mu\text{g/mL}$, el 33,3% (10/30 determinaciones) presentaban CLVALP superior al rango (7/21 determinaciones en el grupo de CALB < 3 g/dL y 3/9 determinaciones en el grupo de CALB = 3-5,5g/dL) y el 40% (12/30 determinaciones) presentaban CLVALP = 5-15 $\mu\text{g/mL}$ (10/21 determinaciones en el grupo de CALB < 3 g/dL y 2/9 determinaciones en el grupo de CALB = 3-5,5 g/dL). Del total de determinaciones con CTVALP = 50-100 $\mu\text{g/mL}$, el 83,3% (5/6 determinaciones) presentaban una CLVALP > 15 $\mu\text{g/mL}$ (siendo todas las determinaciones del grupo con CALB = 3-5,5 g/dL) y el 16,7% (1/6 determinaciones) presentaban CLVALP = 5-15 $\mu\text{g/mL}$.

Conclusiones: Según los resultados obtenidos, se observan importantes diferencias entre CTVALP y CLVALP que confirman la necesidad de determinar CLVALP, para asegurar concentraciones terapéuticas y no tóxicas de VALP. Además, confirmamos que estas diferencias son más acusadas en caso de CALB bajas. Sería necesario considerar más factores que modifiquen CLVALP (unión a α -glicoproteína, medicación concomitante,...). Dado el número reducido de pacientes incluidos en este estudio, es necesario ampliar el seguimiento a nuevos pacientes que consoliden los datos preliminares obtenidos y contribuyan al establecimiento de un protocolo de dosificación.

72. ACEPTACIÓN DE LOS INFORMES FARMACOTERAPÉUTICOS EMITIDOS POR LA UNIDAD FUNCIONAL DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

S. Molla Cantavella, E. Vicente Escrig, D. Ayago Flores, F.J. Pérez Sadaba, R. Ferriols Lisart y M. Alós Almiñana

Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana. España.

Introducción: El objetivo fundamental de las Unidades Funcionales de Farmacocinética Clínica (UFFC) es la individualización posológica. La información proporcionada por la determinación plasmática del fármaco permite elaborar un informe farmacoterapéutico individualizado, cuya utilidad se alcanza cuando el médico responsable del paciente acepta, total o parcialmente, las recomendaciones propuestas.

Objetivo: Evaluar el grado de aceptación de los informes de farmacoterapéuticos emitidos por la UFFC en el entorno hospitalario.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de la aceptación por el facultativo responsable del paciente, de las recomendaciones emitidas en el informe farmacoterapéutico que se adjunta a la concentración sérica del fármaco solicitado. Población. Informes farmacoterapéuticos emitidos durante el año 2008 en pacientes hospitalizados. Se excluyeron del estudio los informes de drogas de abuso en orina, los informes con falta de datos para poder emitir una recomendación y los informes de pacientes que acuden al servicio de urgencias. Tamaño muestral. Para conseguir una precisión del 5% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95%, asumiendo que la proporción es del 60% sería necesario evaluar 260 informes.

Resultados: Se define aceptación completa cuando el médico acepta exactamente la totalidad de las recomendaciones efectuadas en el informe farmacoterapéutico; aceptación parcial el médico acepta alguna de las recomendaciones propuestas o acepta la recomendación pero no de forma exacta (desviación en la realización de un nuevo control inferior a las 48h o del cambio de dosis del 10% de la propuesta). Durante el año 2008 se realizaron

7.018 informes farmacoterapéuticos y 12.645 determinaciones de concentraciones de fármacos o drogas de abuso. El tamaño muestral evaluado fue de 260 informes que incluían 421 recomendaciones. Un 25% dirigidos al ajuste de la posología, un 37% para realizar un nuevo control, un 6% para suspender el tratamiento y un 32% aconsejan continuar con el mismo esquema farmacoterapéutico. Se aceptaron las recomendaciones emitidas en el informe en el 76% de los casos (aceptación completa: 62%, aceptación parcial: 14%). No se aceptó la recomendación en el 6% de los casos y se cambió de tratamiento o se desconoce la aceptación en un 18%. Se aceptaron el 60% de las recomendaciones de ajuste de dosis y de suspensión de tratamiento. No obstante, estos valores aumentan hasta el 86% y 88%, respectivamente, si eliminamos del análisis los informes en los que se desconoce la aceptación de la recomendación. No se observaron diferencias significativas en los porcentajes de aceptación de las recomendaciones por fármaco o servicio petionario ($p > 0,05$), pero sí por indicación de la solicitud. La aceptación fue superior al 75% en sospecha de baja dosificación o control y seguimiento y del 41% en sospecha de intoxicación. No obstante, sólo se evaluaron 17 informes por sospecha de intoxicación, y de estos, en 7 (41%) se desconocía el seguimiento.

Conclusiones: Las recomendaciones efectuadas en los informes farmacoterapéuticos tienen un elevado índice de aceptación por parte del facultativo solicitante y por tanto con potencial impacto sobre la calidad farmacoterapéutica recibida por el paciente.

457. ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DEL EFECTO DEL POLIMORFISMO V158F DEL GEN FCGR3A EN LA VARIABILIDAD DE RESPUESTA FRENTE A INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

M.J. Morales Lara, P. Conesa Zamora, M.A. Calleja Hernández, V. Santaclara Maneiro, M. Martínez Penella y D. Lacruz Guzmán

Hospital Universitario Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia. España.

Objetivo: Evaluar la influencia del polimorfismo V158F en el gen FcGR3A en la respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide (AR) y Espondilitis Anquilosante (EA). Estudio preliminar.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de AR y EA que reciben tratamiento con infliximab en la actualidad. La detección de los polimorfismos se realizó por PCR anidada, seguido de análisis de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) empleando la enzima de corte Nla-II. La evaluación de la respuesta al tratamiento con infliximab de los pacientes con AR se realizó a través de los criterios de respuesta ACR, basados en los porcentajes de mejoría alcanzada en el número de articulaciones dolorosas, inflamadas y en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, capacidad funcional (HAQ) y escalas analógicas visuales para dolor y actividad evaluadas por médico y paciente. En el caso de los pacientes con EA, la respuesta fue evaluada según los criterios ASAS, basados en los porcentajes de mejoría alcanzados en al menos 3 de los siguientes parámetros: función (BASFI), tiempo de rigidez matinal y escalas analógicas visuales de dolor y actividad evaluada por paciente. Tanto para los criterios ASAS como los ACR, los pacientes fueron clasificados como No respondedores (NR), respondedores parciales (RP < 20%), y respondedores (ACR/ASAS-R20/50/70%). Para cada uno de los pacientes se recogieron los siguientes datos: demográficos (edad, sexo), respuesta (ACR y ASAS inicial y a los tres meses de tratamiento con infliximab), genotípicos (FV, FF y VV).

Resultados: Se incluyeron en el estudio 59 pacientes (36 con AR y 23 con EA), 57,62% mujeres y 42,37% hombres, con una edad media de $53,38 \pm 15,72$ años. La distribución por genotipos fue la

siguiente: FV (47,45%), FF (38,98%) y VV (13,55%). Los porcentajes de respuesta según los genotipos estudiados son los siguientes: FF (NR: 21,73%; RP: 30,43%; R20/50/70: 47,82%), FV (NR: 17,85%; RP: 17,85%; R20/50/70: 64,28%) y VV (NR: 50%; RP: 12,5%; R20/50/70: 37,5%). Al analizar los resultados obtenidos enfrentando pacientes homocigotos VV frente a aquellos pacientes con algún alelo F (homocigotos FF y heterocigotos VF), no se encontraron diferencias significativas ($p = 0,0791$), aunque se observó una tendencia a que aquellos pacientes con alelo F presentaban mayores tasas de respuesta.

Conclusiones: Los resultados preliminares de nuestro estudio evidencian una mejor tasa de respuesta en aquellos pacientes que presentan alelo F frente a pacientes homocigotos VV a los tres meses de tratamiento con infliximab. La identificación del polimorfismo V158F en el gen FcGR3A puede ser útil en el manejo clínico de pacientes con AR y EA tratados con infliximab. Sin embargo, es necesario obtener una muestra poblacional más amplia para establecer conclusiones definitivas.

Conflicto de intereses: Ninguno.

591. SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO CON DIGOXINA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS

N. Pérez Prior, A. Rocher Milla, A. Roca Montaña, M. Franco Donat, I. Seguí Gregori y E. Soler Company

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

Objetivos: Evaluar las características de la población mayor de 65 años en tratamiento crónico con digoxina y determinar el riesgo que presentan de intoxicación e infradosificación.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de un período de 2 años (2007-2008). Incluye todos los pacientes mayores de 65 años, del Departamento 6 de la Agencia Valenciana de Salud, que han precisado una monitorización farmacocinética de digoxina. Se realizó una recogida de datos: edad, patología, función renal, procedencia de la solicitud farmacocinética, esquema terapéutico y la concentración plasmática de digoxina. Se han analizado las causas que motivaron la modificación de la pauta posológica.

Resultados: En total, 491 pacientes han sido analizados; 132 (26,9%) hombres con mediana de 80 años (66-99) y 359 (73,1%) mujeres de 82 (66-98) años. Diagnosticados de fibrilación auricular el 65% de los hombres y el 66,8% de mujeres; el resto de insuficiencia cardiaca. El 11,4% de hombres y el 7,5% de mujeres presentaban insuficiencia renal diagnosticada clínicamente. El 39,9% de los niveles plasmáticos de digoxina fueron solicitados desde el Servicio de Urgencias; el 34,2% por otros Servicios del Hospital (Cardiología y Unidad de Corta Estancia, principalmente) y el 25,9% se solicitó como control desde los Centros de Salud. Una digoxinemia menor de 0,9 ng/mL se presentó en el 41,6% H y 27% M, mientras que concentraciones de digoxina mayores de 2 ng/mL se encontró en el 7,5% H y 13,4% M. En el 62,9% de los casos se ha informado de la necesidad de modificar la dosis de digoxina. El 29% por infradosificación, en el 51,4% sobredosificación y por intoxicación en el 19,6%. Las dosis de digoxina variaron entre 0,125-0,250 mg/día con períodos de descanso de 1 a 5 días. Las mayoritarias fueron: 0,250 mg/día (31%); 0,250 mg/día con 2 días de descanso (28,1%) y 0,125 mg/día (17,3%).

Conclusiones: Los pacientes mayores de 65 años constituyen una población importante, con un alto riesgo de presentar niveles no terapéuticos; por mal ajuste de la pauta posológica, es por ello, que la mayoría de las determinaciones de digoxina se soliciten con el paciente ingresado. Otra de las causas es la falta de presentaciones comerciales que permitan ajustar la dosificación adecuada para los pacientes y que faciliten el cumplimiento terapéutico.

807. EVALUACIÓN DE LA DOSIFICACIÓN DE VANCOMICINA EN PACIENTES DE UCI: PROBABILIDAD DE EFICACIA

N. Revilla Cuesta, M.M. Fernández de Gatta, A. Martín Suárez, F. Martín González, M. Paz Pérez y M.V. Calvo Hernández

Hospital Universitario Salamanca. Salamanca. España.

Objetivo: Evaluar la probabilidad de eficacia del tratamiento con diferentes dosis de vancomicina en una población representativa de pacientes adultos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), teniendo en cuenta criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK-PD).

Material y métodos: La evaluación de los criterios de dosificación se realizó mediante Simulación de Monte Carlo, estimándose la probabilidad de obtener un valor de ABC24h/CMI ≥ 400 para diferentes dosis diarias del antibiótico y diferentes cepas de *Staphylococcus aureus*. El Área Bajo la Curva de concentración-tiempo de 24 horas (ABC24h) en cada paciente se calculó como el cociente entre la dosis diaria y el aclaramiento (Cl). El valor del Cl se estimó individualmente en una población de 191 pacientes de UCI, para los cuales se había desarrollado previamente un modelo farmacocinético poblacional mediante el método no lineal de efectos mixtos implementado con el programa NONMEM®. La distribución de los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para las diferentes cepas de *S. aureus* se obtuvo de la base de datos EUCAST (www.eucast.org).

Resultados: Los resultados obtenidos mediante Simulación de Monte Carlo para cepas de *Staphylococcus aureus* susceptibles a vancomicina muestran que la probabilidad de eficacia para las diferentes dosis diarias evaluadas, varía dentro un rango dependiendo de la edad y la función renal del paciente: [4,5-51,5%] para la dosis de 1 g [33,4-95,5%] para la dosis de 2 g y [68,4%-99,8%] con dosis de 3 g/día. Los pacientes con edad inferior a 65 años y aclaramiento de creatinina (ClCr) superior a 60 mL/min presentan la menor probabilidad de alcanzar el índice PK/PD deseado. Por el contrario, la probabilidad más elevada corresponde a pacientes con más de 65 años y función renal deteriorada (ClCr < 60 mL/min). La probabilidad de eficacia se reduce drásticamente para cepas de *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad reducida a vancomicina (VISA), en cuyo caso la probabilidad es inferior a un 25% para la dosis convencional de vancomicina de 2 g/día, con independencia de la edad y función renal del paciente.

Conclusiones: El análisis PK-PD confirma que la administración de una dosis convencional de vancomicina (2 g/día) no garantiza su eficacia terapéutica en la población de pacientes de UCI. En pacientes con buen funcionalismo renal se recomienda iniciar el tratamiento de vancomicina con 3 g/día, o incluso dosis superiores en los pacientes de menor edad. No parece justificado el empleo de este antibiótico en infecciones causadas por cepas VISA. Las recomendaciones de dosis obtenidas por simulación son válidas con independencia del modo de administración del antibiótico (infusión continua o intermitente).

688. FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE LOPINAVIR/RITONAVIR EN PACIENTES VIH+ MONITORIZADOS

E. López, S. Cabrera, D. Santos Buelga, R. López, A. Domínguez-Gil y M.J. García

Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Objetivo: Desarrollar dos modelos farmacocinéticos poblacionales de lopinavir (LPV) y ritonavir (RTV) (Kaletra®), en pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral, analizando las covariables que influyen en la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos de ambos fármacos.

Material y métodos: Se analizaron un total de 954 concentraciones plasmáticas de LPV/RTV obtenidas en 198 pacientes adultos

VIH+ en tratamiento antirretroviral procedentes de dos hospitales españoles, cuyo esquema posológico incluía LPV/RTV a dosis estándar (400/100 mg dos veces al día). Se obtuvieron un total de 539 muestras al final del intervalo posológico y las restantes (415) fueron extraídas a diferentes tiempos dentro del intervalo posológico para caracterizar 62 perfiles cinéticos completos. Para la determinación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos se utilizó una técnica validada de HPLC con detección UV. El análisis farmacocinético poblacional y el estudio de validación externa se realizaron utilizando el programa NONMEM (v.5). Se estudio la influencia de las siguientes covariables: edad, sexo, peso, altura, índice de masa corporal (IMC), concentración mínima de RTV (C_{min},RTV), bilirrubina total, coinfección con hepatitis C y tratamiento concomitante con: saquinavir (SQV), tenofovir (TFV) y atazanavir (ATV).

Resultados: Ambos fármacos se ajustan adecuadamente a un modelo monocompartimental con constante de absorción y eliminación de primer orden y tiempo de latencia, estimándose el aclaramiento (CL/F), volumen de distribución (V/F), constante de absorción (K_a) y tiempo de latencia (LAG). La variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos estimados y la residual se ajustaron a modelos de error proporcional y aditivo, respectivamente. El tratamiento concomitante con ATV, la magnitud de la C_{min}, RTV y el IMC, influyen significativamente en el CLLPV, no observándose influencia de ninguna otra covariable analizada en los demás parámetros farmacocinéticos. El modelo final fue: CL/F (L/h) = 0,29*IMC*e exp (-0,48*C_{min}, RTV)*e exp (-0,34*ATV) CVCL = 26,9%. V/F (L) = 170 CVV = 72,5%. K_a (h⁻¹) = 0,678 CVK_a = 44,7%. LAG (h) = 0,679 CVLAG = 52,1%. Variabilidad residual = 1,80 mg/L. El modelo poblacional obtenido para RTV, incluye la influencia sobre su CLRTV de la administración de SQV y la magnitud del CLLPV. El modelo final fue: CL/F (L/h) = 2,15 *CLLPV*1,25 exp SQV (0/1) CVCL = 30,07%. V/F (L) = 303,00 CVV = 86,02%. K_a (h⁻¹) = 2,06 CVK_a = 65,12%. LAG (h) = 2,44 CVLAG = 52,1%. Variabilidad residual = 0,12 mg/L.

Conclusiones: El CLLPV parece correlacionarse mejor con el IMC que con el peso del paciente al presentar una menor variabilidad interindividual (34,6% vs 36,1%). El descenso en el CLLPV debido a la presencia de RTV puede relacionarse con la C_{min},RTV. El tratamiento concomitante con ATV disminuye el CLLPV aproximadamente un 30%. El CLLPV influye significativamente en la eliminación de RTV, relacionándose directamente los CL de ambos fármacos. La administración conjunta de SQV incrementa un 25% el CLRTV. Los modelos desarrollados para estos fármacos antirretrovirales podrían ser de utilidad para describir su perfil cinético y realizar ajustes posológicos utilizando métodos Bayesianos en pacientes incluidos en programas de monitorización.

790. REPERCUSIONES CLÍNICAS DE LAS INTERFERENCIAS ANALÍTICAS EN LOS INMUNOENSAYOS DE DIGOXINA

A. Cobo Calvo, A. Moreno Gómez, J. Martínez Sotelo, A. Martín Suárez, M.M. Fernández de Gatta y A. Domínguez-Gil Hurlé

Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Objetivos: Evaluación de las interferencias analíticas en los resultados de 4 inmunoensayos para la determinación de digoxina y valoración de las repercusiones clínicas en su dosificación.

Material y métodos: Técnicas analíticas evaluadas: MEIA III y MEIA II (AXSYM®, Abbott), FPIA (TDX/FLX®, Abbott) y EMIT (Viva E®, Siemens). Se realizaron dos tipos de estudios, "in vitro" e "in vivo". Para el estudio "in vitro" se prepararon cinco pools de suero obtenidos a partir de muestras procedentes de pacientes, que recibían: digoxina, espironolactona, digoxina más espironolactona y canreonato potásico. Por último, se recogió suero de pacientes

que no tomaban digoxina ni ninguna otra sustancia interferente. Todos los pools fueron suplementados posteriormente con una solución de digoxina hasta alcanzar concentraciones finales de 2,25 y 1 ng/ml. Estos sueros se analizaron por triplicado con las 4 técnicas analíticas evaluadas. Para el estudio "in vivo" se utilizaron muestras de pacientes en tratamiento con digoxina y se dividieron en 3 grupos: 1.- Pacientes que tomaban solamente digoxina (n = 39). 2.- Pacientes que tomaban digoxina y espironolactona (n = 35). 3.- Pacientes que tomaban digoxina y canreonato potásico (n = 4). La concentración de digoxina se determinó en todas las muestras mediante las cuatro técnicas y los datos obtenidos se analizaron farmacocinéticamente con la ayuda del programa PKS (Abbott).

Resultados: En los tres pools que carecían de digoxina inicialmente, las técnicas MEIA III y FPIA mostraron valores de concentración del fármaco superiores a su correspondiente límite de detección, indicando una interferencia positiva. El valor más elevado se obtuvo en el pool de pacientes que recibían canreonato potásico. Los valores de recuperación oscilaron entre el 80% para MEIA II en la muestra con canreonato y 158% para MEIA III obtenido en la misma muestra. Las 78 muestras utilizadas para el estudio "in vivo" procedían de pacientes con edad media de 77,2 ± 8,1 años, 64,6 ± 10,9 Kg de peso y creatinina sérica de 1,41 ± 0,7 mg/dL. En los tres grupos estudiados la concentración media obtenida con MEIA III fue la más elevada, siendo la más baja la correspondiente a MEIA II. Los coeficientes de variación en la concentración obtenida para cada paciente mediante las 4 técnicas analíticas mostraron valores (mediana (rango)) de 10,7 (5,6-60) ng/ml, 10,5 (3,2-31,3) ng/ml y 21,2 (15,1-24,7) ng/ml para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. Únicamente en 15 de 78 pacientes (19%) el coeficiente de variación fue inferior al máximo permitido (6%). El análisis de las dosis estimadas llevado a cabo mediante análisis bayesiano con el programa PKS, reveló que en el 46%, 54% y 75% de los pacientes de los grupos 1, 2 y 3, respectivamente, las diferencias entre las concentraciones medidas por las 4 técnicas podrían suponer cambios significativos en la dosificación de digoxina.

Conclusiones: Existen importantes discrepancias entre los resultados obtenidos por las cuatro técnicas analíticas para la determinación de digoxina. Podemos afirmar que ninguna de ellas puede considerarse completamente fiable, manteniéndose el debate sobre la utilidad real de la monitorización con las técnicas evaluadas.

775. UTILIDAD TERAPÉUTICA DE LA MONITORIZACIÓN DE VANCOMICINA ADMINISTRADA POR VÍA INTRAPERITONEAL

M.I. Valverde, B. Castaño, M.V. Calvo, A.M. Mateos, E. López y A. Domínguez-Gil

Complejo Asistencial de Salamanca. Salamanca. España.

Objetivos: Evaluar la idoneidad y efectividad del protocolo de antibioterapia empírica utilizado en nuestro hospital para el tratamiento de peritonitis infecciosa asociada a diálisis peritoneal (DP), y analizar la utilidad terapéutica de la monitorización de vancomicina en estos pacientes.

Material y métodos: Estudio retrospectivo que incluye a todos los pacientes con DP continua monitorizados en nuestro servicio desde enero 2008 hasta abril 2009. Un total de 7 pacientes con las siguientes características: 4 hombres y 3 mujeres, edad entre 65 y 80 años, peso entre 45 y 81 kg, creatinina y albúmina séricas [mediana (rango)] de 5,6 (2,0-8,3) mg/dL y 2,9 (1,7-4,2) g/dL, respectivamente. La idoneidad del tratamiento se valoró según los microorganismos aislados en líquido peritoneal (LP) y su efectividad en base a la evolución clínica, parámetros bioquímicos (recuento leucocitario en LP, porcentaje de polimorfonucleares (PMN) y cultivo microbiológico) y estancia media hospitalaria. Para la deter-

minación de las concentraciones plasmáticas de vancomicina se empleó la técnica analítica FPIA (AxSYM®, Abbott) y el ajuste de los parámetros farmacocinéticos se realizó con un modelo bicompartimental con ayuda del programa farmacocinético PKS (Abbott). Se asumió una absorción de 80% en la primera dosis y 60% en las restantes, según datos recogidos en la bibliografía.

Resultados: Los microorganismos aislados fueron *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. viridans*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, sensibles a vancomicina y ceftazidima; *Acinetobacter iwoffi* y un gram negativo sin identificar precisaron el cambio del tratamiento antibiótico. El protocolo consiste en la administración de una dosis de carga IV de vancomicina (1,5 g) y de ceftazidima (2 g), seguida por una dosis de mantenimiento de ambos antibióticos por vía intraperitoneal (300 mg y 1 g, respectivamente) durante los intercambios diarios. Cinco de los siete pacientes fueron tratados con éxito (71,5%), con disminución del recuento leucocitario y % PMN en las primeras 48 h del inicio del tratamiento, remisión de manifestaciones clínicas y erradicación microbiológica. La estancia hospitalaria [mediana (rango)] fue de 7 (6-10) días, aunque la duración del tratamiento fue de 2 semanas. La tolerancia al tratamiento fue buena. Tres pacientes precisaron la retirada del catéter IP a pesar de alcanzar concentraciones terapéuticas, falleciendo dos de ellos. Se determinaron un total de 19 concentraciones plasmáticas de vancomicina; 9 máximos y 10 mínimos. La mediana (rango) fue 22,04 (19,18-31,52) y 15,51 (15,07-18,00) µg/mL, para el máximo y mínimo respectivamente. En todos los casos se alcanzaron concentraciones mínimas superiores a 15 µg/mL. Esto garantiza concentraciones por encima de la CMI de los microorganismos aislados durante todo el intervalo posológico, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal. La estimación bayesiana permitió obtener los siguientes parámetros [mediana (rango)]: Vd: 62,4 (43,2-89,4) L; t_{1/2}: 68,3 (45,4-128,0) h; Cl: 0,49 (0,45-0,59) L/h. Cinco de los siete pacientes necesitaron ajuste posológico según peso, gravedad del episodio y concentraciones determinadas.

Conclusiones: La administración de vancomicina IP constituye una buena alternativa a la vía IV y el protocolo de antibioterapia propuesto en nuestro hospital parece efectivo y seguro. La monitorización constituye una herramienta complementaria para asegurar concentraciones terapéuticas y realizar ajustes posológicos individualizados.

508. ANÁLISIS DE LOS TRATAMIENTOS CON VANCOMICINA: ¿SE DOSIFICA TENIENDO EN CUENTA LA FUNCIÓN RENAL?

L. Gratacós Santanach, S. Guerra Prió, D. Soy Muner y M.T. Butiñá Agustí

Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona. España.

Objetivo: La monitorización farmacocinética (MF) de la vancomicina permite optimizar su empleo en cuanto a eficacia y toxicidad. Los pacientes mayores de 60 años pueden beneficiarse de esta monitorización por presentar una filtración glomerular disminuida debido a la edad. Sin embargo, no todos los hospitales disponen de programas de MF para este antibiótico, hecho que conlleva a la utilización de pautas estándares. El objetivo del estudio es determinar el porcentaje de pacientes mayores de 60 años con bacteriemia por un germen Gram positivo y en tratamiento con vancomicina que reciben una pauta estándar de este antibiótico sin tener en cuenta la función renal (FR). Calcular la diferencia entre la dosis prescrita y la teórica en base a la función renal del paciente.

Método: Estudio observacional y retrospectivo que incluyó a todos los pacientes tratados con vancomicina entre marzo del 2008 y marzo del 2009, con una edad superior a 60 años y un hemocultivo positivo para un germen Gram positivo. Se excluyeron aquellos

pacientes con endocarditis, neumonía, meningitis, osteomielitis, infección en herida y abscesos. Se registraron datos de edad, peso y creatinina sérica a partir de la historia clínica del paciente y la dosis de vancomicina inicial prescrita por el médico. Se calculó el aclaramiento de creatinina según Cockcroft-Gault y se catalogaron los pacientes en base a la clasificación de la National Kidney Foundation en: estadio IV (15-29 mL/min), estadio III (30-59 mL/min), estadio II (60-89 mL/min) y estadio I (> 90 mL/min). Se calculó la dosis teórica inicial de vancomicina para cada paciente según el nomograma de Moellering (diseñado para alcanzar una concentración "media" en estadio de equilibrio estacionario de 15 µg/mL). Se realizó un análisis comparativo entre la dosis pauta y la teórica mediante el test de Wilcoxon.

Resultados: Se incluyeron 25 pacientes (76% hombres) con una edad media de 70,4 ± 8,14 años y un peso medio de 74,1 ± 8,46 Kg. En cuanto a la FR, el promedio del aclaramiento de creatinina fue de 74,8 ± 39 mL/min y los pacientes se distribuyeron en: 12% estadio IV, 28% de estadio III, 28% estadio II y un 32% estadio I. La pauta de vancomicina prescrita inicialmente fue de 1 g/12 h en un 92% de los pacientes. En un 96% de los sujetos la dosis prescrita fue superior a la teórica. La dosis media pauta fue de 25,88 ± 5,58 mg/kg/día en comparación a la teórica de 15,69 ± 7,42 mg/kg/día. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p < 0,01).

Conclusiones: El elevado porcentaje de pacientes mayores de 60 años con una dosis inicial de vancomicina de 1 g/12h confirma que la FR no es tenida en cuenta para dosificar este fármaco. Esto provoca que en la mayoría de estos pacientes se utilice una dosis superior a la que teóricamente sería necesaria para alcanzar concentraciones terapéuticas en una bacteriemia. Sería necesario conocer la concentración mínima inhibitoria de los gérmenes implicados para vancomicina y disponer de un programa de MF para evaluar el impacto real de estos datos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento en estos pacientes.

601. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO DE LA PAUTA POSOLÓGICA INICIAL DE AMIKACINA EN PACIENTES INGRESADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS CRÍTICOS

I. Valero García, A. Jover Botella, C. Maciá, M. Aparicio Cueva y P. Más Serrano

Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Objetivo: Validación farmacocinética de la pauta posológica inicial de amikacina en pacientes críticos.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo de un año y diez meses de duración (enero 2007-octubre 2008). Se incluyeron todos los pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos en tratamiento con amikacina. La pauta posológica inicial de amikacina utilizada se ajustó en función del peso ideal del paciente (15-20 mg/Kg/día) y de la gravedad de la infección empleándose para todos ellos un régimen de dosificación con ampliación de intervalo. A partir del registro farmacocinético del servicio de farmacia se recogieron las siguientes variables: datos demográficos, diagnóstico infeccioso, situación clínica al inicio del tratamiento (función renal y necesidad de ventilación mecánica y/o fármacos vasoactivos), pauta posológica inicial de amikacina, concentración plasmática valle y pico en estado estacionario (C_{ps}) y modificación de la pauta. Se definieron las concentraciones plasmáticas objetivo en valle (C_{minss} < 2 mg/L), en pico (C_{maxss} 45-60 mg/L) y post 8 horas (C_{maxss} 5-15 mg/L) para el régimen empleado (dosificación con ampliación de intervalo). Las concentraciones plasmáticas se determinaron mediante el autoanalizador TDX/FLX (Abbott®) y la realización del ajuste farmacocinético se realizó utilizando el programa PKS® (Abbott®). Los resultados se han expresado como media ± desviación estándar (rango) o mediana (rango).

Resultados: Se incluyeron un total de 28 pacientes (4 mujeres, 24 hombres). La mediana de edad fue de 53 (24-78) años, con un peso medio de $76,8 \pm 10,3$ (63-100) kg. El diagnóstico infeccioso mayoritario en los pacientes del estudio fue neumonía (43,5%) seguido de sepsis (34,8%). Al inicio del tratamiento la concentración media de creatinina sérica fue $0,68$ mg/dL con un aclaramiento de creatinina medio calculado de $157,9 \pm 80,2$ (38-398) mL/min. La dosis media inicial de amikacina fue $1.033,9 \pm 130,6$ (900-1.500) mg/dosis siendo la dosis media por kg de peso $13,7 \pm 2,2$. En estado estacionario la media de las Cpss iniciales fueron: Cminss: $2,1 \pm 1,4$ (0-5,6) mg/L, Cmaxss: $40,8 \pm 17,1$ (15-102) mg/L, Cpost8ss: $8,3 \pm 6$ (1,47-24,9). El 57,1% (n = 16) de los pacientes en tratamiento con amikacina necesitaron modificación de la pauta posológica inicial por presentar Cpss infraterapéuticas (n = 13) o Cpss supratapéuticas (n = 3). La concentración plasmática media de creatinina (Cr) y las Cpss de amikacina para cada grupo de pacientes fue: pacientes infradosificados: Crs: $0,64 \pm 0,31$ mg/dL, Cminss: $1,4 \pm 0,9$ mg/L, Cmaxss ($35,4 \pm 21,5$) y Cpost8 $6 \pm 6,5$ mg/L; pacientes sobredosificados: Crs: $1,1 \pm 0,64$ mg/dL, Cminss: $4 \pm 2,3$ mg/L, Cmaxss: $49,4 \pm 10,3$ mg/L y Cpost8: $13,5 \pm 6,4$ mg/L; y para pacientes que no necesitaron modificación de dosis: Crs: $0,58 \pm 0,16$ mg/L, Cminss: $2,5 \pm 1,3$ mg/L, Cmaxss: $44,5 \pm 11,2$ mg/L y Cpost8: $9,4 \pm 4,3$ mg/L.

Conclusiones: La mayoría de pacientes requirieron una modificación de la pauta posológica inicial, principalmente por presentar concentraciones infraterapéuticas. Dada la amplia variabilidad farmacocinética observada en este tipo de pacientes y la gravedad de las infecciones que requieren el ingreso en unidades de pacientes críticos, es necesaria una monitorización farmacocinética extensiva y temprana con el objetivo de alcanzar concentraciones plasmáticas eficaces lo antes posible.

878. RESULTADOS PRELIMINARES DE LA CREACIÓN DE UNA UNIDAD DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA EN UN HOSPITAL GENERAL

M.L. Moreno Perulero, M.A. Bocanegra Bolívar, M.M. Álvarez López, R. Lozano Toledo, M. Rodríguez Martínez y C. Encinas Barrios

Hospital General de Ciudad Real. Cuenca. España.

Objetivo: Analizar la actividad de una Unidad de Farmacocinética Clínica (UFC) instaurada en el Servicio de Farmacia (SF) de un Hospital General como consecuencia del inicio de la determinación de niveles plasmáticos de vancomicina en el laboratorio del hospital.

Material y método: Análisis retrospectivo de las solicitudes de niveles plasmáticos de vancomicina al Servicio de Análisis Clínico y de los informes farmacocinéticos (IF) emitidos por el SF durante el período de mayo de 2008 a marzo de 2009 (11 meses). La actividad de la UFC se inicia con la instauración del protocolo de monitorización de vancomicina en 4 unidades de hospitalización del hospital (UCI, REA, Nefrología-Hemodiálisis, Neonatos). Dicho protocolo establece las recomendaciones en cuanto a perfil de pacientes, motivo de solicitud y toma de muestra, así como los datos obligatorios a cumplimentar en la solicitud. Variables analizadas: concentración plasmática ($\mu\text{g/ml}$) (Cp), unidad hospitalización (UH), nº de determinaciones plasmáticas, nº de informes farmacocinéticos, nº de solicitudes con datos posológicos, nº de solicitudes con datos extracción, nº de recomendaciones farmacéuticas aceptadas y actitud terapéutica tras monitorización. Indicadores evaluados: % solicitudes con datos posológicos; % solicitudes con datos del tiempo de extracción de la muestra; % tratamientos suspendidos con una Cp fuera de intervalo terapéutico (IT); % informes farmacocinéticos solicitados; % aceptación del contenido del informe farmacocinético. Análisis estadístico: medida de asociación odds ratio (OR) junto con su intervalo de confianza 95% (IC95%).

Resultados: El número total de determinaciones plasmáticas de vancomicina realizadas durante el período de estudio fue de 101 correspondientes a 56 pacientes, con un total de 21 (20,8%) IF solicitados al SF. El % IF solicitados respecto al total de determinaciones por UH fue: 9,5% UCI; 33,3% REA; 23,8% Nefrología-Hemodiálisis; 0% Neonatos y 33,3% Otros. El análisis de las solicitudes a laboratorio sin IF mostró que tan sólo el 40,5% tenía datos del tiempo de extracción de la muestra y ninguna tenía datos posológicos. El % de tratamientos suspendidos con una Cp fuera del IT fue del 50% en las monitorizaciones sin IF y 36,4% con IF (OR = 1,75 (IC95%: 0,23-13,16; ns). El % de aceptación de la recomendación del IF fue del 68,2%.

Conclusiones: 1. Destacamos el bajo porcentaje de IF solicitados por las UH piloto, resaltando UCI y Neonatos; esto nos sugiere la necesidad de contar con una herramienta informática de acceso a los datos de laboratorio para llevar a cabo esta actividad de forma proactiva. 2. Los niveles plasmáticos sin IF con valor fuera de IT aparentemente han conllevado una mayor suspensión o cambio de tratamiento. 3. Evaluamos el grado de aceptación de los IF como satisfactorios ya que muestran el inicio de una cultura de monitorización farmacocinética entre nuestros profesionales sanitarios.

158. UTILIZACIÓN DE NOMOGRAMAS EN LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS NEFROTÓXICOS, IMPLICACIONES CLÍNICAS Y REAJUSTE POSOLÓGICO EN PACIENTES GERIÁTRICOS

M. Martínez Camacho, E. Rodríguez Jiménez, D. García Marco, M.S. Amor Andrés y E.F. Jiménez Torres

Hospital Virgen del Valle. Toledo. España.

Objetivos: Analizar el impacto en los informes farmacocinéticos al emplear nomogramas para el inicio del tratamiento con aminoglucósidos y vancomicina con respecto a emplear la dosis habitual de adultos.

Material y métodos: Algunos facultativos del hospital utilizan nomogramas para comenzar el tratamiento de antibióticos que se monitorizan (aminoglucósidos y vancomicina) y siguiendo un protocolo se determinan 3-4 días más tarde las concentraciones plasmáticas en el servicio de Microbiología. Una vez que éstas se conocen, la Unidad de Farmacocinética elabora un informe donde se recomienda las dosis, las pautas a seguir y si es necesario monitorizar nuevamente. Este informe se comenta personalmente con el clínico. Se revisaron los informes de aminoglucósidos y vancomicina de 18 meses (octubre de 2007-marzo de 2009), de la actividad llevada a cabo en la Unidad de Farmacocinética de un hospital geriátrico de 140 camas, analizando aquellos que habían iniciado el tratamiento siguiendo la pauta de algún nomograma, y aquellos que lo hicieron empíricamente sin ayuda de ninguna recomendación.

Resultados: Se obtuvieron datos de 52 pacientes, 26 hombres y 26 mujeres de edades comprendidas entre 72 y 93 años con una media de 80,23. En 27 casos (51,92%) la posología establecida al inicio estaba de acuerdo con la calculada en base a nomogramas: en 11 (40,74%) de estos casos la recomendación fue seguir con el mismo régimen y en 16 (59,26%) pacientes fue necesario ajuste posológico. En 25 ocasiones (48,08%) la posología inicial no se ajustaba a nomogramas: de estos casos, 18 (72%) pacientes estaban sobredosificados y 7 (28%) infradosificados, es decir, en todos hubo de ajustarse la posología. Las recomendaciones del Servicio de Farmacia fueron aceptadas en el 100% de los casos.

Conclusiones: La utilización de nomogramas al inicio del tratamiento evita en muchos casos sobredosificaciones e infradosificaciones, mejorando la eficiencia de los tratamientos, reduciendo los costes de monitorización e incrementando la seguridad del paciente. La monitorización de antibióticos nefrotóxicos es imprescindible en el ajuste posológico aún cuando inicialmente se empleen

nomogramas. Las recomendaciones desde el Servicio de Farmacia son necesarias y ampliamente aceptadas.

Conflicto de intereses: Ninguno.

294. UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN DE VANCOMICINA

J. Jiménez Casaus, F. Quintana Velasco, R. Almendros Muñoz, M. Lumbreras Martín y M. Guerra de Prado

Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. España.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la monitorización de pacientes tratados con Vancomicina por parte del Servicio de Farmacia (SF).

Material y método: Estudio retrospectivo de los pacientes en tratamiento con vancomicina durante un período de 2 meses (noviembre-diciembre del 2008), que fueron monitorizados por el SF y de los que se disponía al menos de una determinación de concentración valle (C_{min}). Se excluyeron del estudio aquellos pacientes sometidos a técnicas de depuración extracorpórea (hemodiálisis, hemofiltración, diálisis). La determinación de vancomicina se realizó mediante la técnica de FPIA (AXYM- Abbott), realizándose determinaciones de C_{min} obtenidas 10-30 minutos previos a la administración de la dosis. Las C_{min} objetivo fueron en todos los casos de $\geq 10 \mu\text{g/mL}$. Se diferenció a los pacientes en función de si la iniciativa de la monitorización partió del SF (comunicándose al médico prescriptor y enviando a planta la hoja de monitorización) o fue realizada directamente por el médico responsable.

Resultados: Durante el período de estudio se monitorizaron 29 pacientes, quedando incluidos en el estudio 23 (6 fueron excluidos por haber sido sometidos a técnicas de depuración extracorpórea). El diagnóstico que motivó el tratamiento con vancomicina en estos 23 pacientes (15 varones/8 mujeres) con edad media y rango de 69,5 [41-89] años fue: 6/23 sepsis, 5/23 fiebre de origen desconocido, 3/23 meningitis, 3/23 EPOC, 2/23 Infección en herida quirúrgica, 2/23 osteomielitis, 1/23 endocarditis y 1/23 infección del tracto urinario. La solicitud de la monitorización partió del SF en 15 casos (65,2%) y en 8 (34,7%) de otros servicios clínicos, de los cuales 6/8 eran pacientes críticos -3 del Servicio de Medicina Intensiva (UCI) y 3 de Reanimación Quirúrgica (REA)- y 2/8 pacientes pertenecían al Servicio de Medicina Interna. La pauta de inicio fue: 1 g/12 h en 14 pacientes (60,8%), 1g/8h (8,6%) en 2 pacientes, 500 mg /24 h en un paciente (4,3%) y una dosis de carga a razón de 20 mg/Kg (26,1%) en los 6 pacientes críticos. Pauta de continuación: Sólo 4/23 (17,3%) pacientes permanecieron durante todo el tratamiento con la dosis inicial de 1 g/12h, 14/23 (60,8%) hubo al menos un cambio de dosis y en 5/23 (los 5 de UCI-REA) hubo entre 1-5 cambios de dosis.

Conclusiones: La monitorización de los niveles de vancomicina que realiza el SF garantiza $C_{min} \geq 10 \mu\text{g/mL}$ durante todo el tratamiento gracias a los cambios de dosis realizados. Con nuestra solicitud de monitorización conseguimos que ésta sea más temprana y por tanto mayor es su utilidad. En pacientes críticos de UCI-REA siempre se debería monitorizar, ya que sólo 1/6 no tuvo ningún cambio de dosis (1 g/12 h). Nuestra selección de los pacientes a monitorizar fue útil ya que en 14/17 (un 84,3%) se ha modificado la dosis para obtener $C_{min} \geq 10\mu\text{g/mL}$.

337. EVALUACIÓN DE LOS INTERVALOS DE REFERENCIA DE LEVETIRACETAM, OXCARBACEPINA Y LAMOTRIGINA COMO PREDICTORES DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA

R. Ferriols Lisart, J. Nebot Martínez, S. Mollá Cantavella, C. Peña Gallardo y M. Alós Almiñana

Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana. España.

Introducción: Actualmente se recomienda que la monitorización de los antiepilépticos se realice mediante la definición de intervalos

de terapéuticos individualizados, especialmente para los nuevos antiepilépticos que presentan un mejor perfil de tolerancia y una mayor variabilidad interindividual entre la concentración plasmática y el efecto terapéutico.

Objetivo: Evaluar el valor potencial de los intervalos de referencia de levetiracetam, oxcarbacepina y lamotrigina como predictores de la respuesta terapéutica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de correlación entre las concentraciones plasmáticas de levetiracetam, oxcarbacepina y lamotrigina y su situación clínica en 86 pacientes epilépticos. La situación clínica del paciente fue evaluada por el médico solicitante de la monitorización del antiepiléptico. Se clasificaron en tres grupos: paciente con sospecha de baja dosificación, paciente controlado o paciente con posible intoxicación. Igualmente, las concentraciones plasmáticas fueron agrupadas como: subterapéuticas, terapéuticas o tóxicas. Los intervalos de referencia empleados fueron, levetiracetam: 8-26 mg/L; 10-OH-oxcarbacepina: 12-35 mg/L y lamotrigina: 2,5-15 mg/L. La determinación de las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Se evaluó la capacidad de de las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos para clasificar correctamente la situación clínica del paciente mediante el cálculo de la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y valor kappa para cada una de las posibles situaciones clínicas.

Resultados: Pacientes con sospecha clínica de posible intoxicación: S: 0%, E: 93%, VPP: 0%, VPN: 95% y kappa: -0,06; pacientes con sospecha clínica de baja dosificación: S: 62%, E: 62%, VPP: 22%, VPN: 90% y kappa: 0,13; pacientes controlados: S: 54%, E: 59%, VPP: 84%, VPN: 24% y kappa: 0,35.

Conclusiones: Los intervalos de referencia poblacionales definidos para levetiracetam, oxcarbacepina y lamotrigina tienen muy baja capacidad para detectar situaciones clínicas de intoxicación o de baja dosificación.

710. ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE BUSULFÁN EN RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE INTENSIDAD REDUCIDA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES DE ALTO RIESGO

D. Soy Muner, A. Clopés Estela, M.E. Moreno Martínez, C. Muñoz Sánchez y R. Farré Riba

Servicio de Farmacia Hospital Clínic Barcelona. España. Servicio de Farmacia. Institut Català d'Oncologia. Barcelona. España.

Servicio de Farmacia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Objetivos: Estudios previos con regímenes de busulfan (BU) vía oral han demostrado que existe una relación entre las concentraciones de BU en estado de equilibrio estacionario y la eficacia y toxicidad del régimen de acondicionamiento. La concentración óptima está en torno a 900 ng/mL y el área bajo la curva de concentraciones-tiempo (0-6 h) alrededor de 5400 ng*h/mL. Asimismo se ha demostrado una elevada variabilidad interindividual que hace conveniente la monitorización del BU. El objetivo de este estudio es caracterizar la Farmacocinética Poblacional (Fcpop) de BU oral y las posibles variables que modifican su comportamiento farmacocinético en pacientes con neoplasias mieloides de alto riesgo sometidos a trasplante alogénico de intensidad reducida (AloTIR).

Método: Se incluyeron 31 pacientes tratados con BU y fludarabina como régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. La dosis inicial prescrita de BU fue de 1 mg/kg/6 h \times 10 dosis (dosis total: 10 mg/kg). Se extrajeron muestras sanguíneas a los tiempos:

0,5, 1, 3, 4 y 6h de la primera dosis de BU (estudio completo) con posterior individualización posológica. Adicionalmente se extrajeron concentraciones en predosis en algunas dosis posteriores. El análisis Fcpop se realizó mediante NONMEM-VI. Se incluyeron como covariables en el modelo Fcpop básico los datos demográficos y bioquímicos. Se modeló la variabilidad interindividual (IIV) asociada a los distintos parámetros FC y la intra-individual (IAV) a las concentraciones de fármaco. Se validó el modelo Fcpop final en nuevos individuos (N = 16) mediante la comparación de las concentraciones poblacionales predichas (PRED) y las individuales predichas (IPRED), con las observadas (OBS). Asimismo, se calculó el error medio de predicción (EMP) y el error medio de predicción absoluto (EMPA) como medida de exactitud y precisión, respectivamente. El análisis estadístico se realizó mediante S-Plus5.

Resultados: El modelo Fcpop final seleccionado fue un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. Los parámetros FC evaluados fueron: aclaramiento plasmático (CL/F), volumen de distribución (V/F). Los datos permitieron la incorporación de IIV en CL/F y V/F obteniéndose valores del 26,1% y 25,8%, respectivamente y la variancia del error residual encontrada fue de 1,45 ng/mL (modelo de error aditivo). En el análisis de la influencia de las covariables sobre los parámetros, el sexo y la ocasión demostraron tener influencia significativa sobre el CL/F de BU, y el peso total sobre los dos parámetros: CL/F y V/F. Los resultados de la validación mostraron una buena correlación entre las IPRED y las PRED con las OBS en los nuevos individuos. Los valores de EMP y EMPA para IPRED fueron de -0,82% y 9,62%, en este orden y para las PRED fueron de -0,20 y 19,56%, respectivamente.

Conclusiones: Los valores de los parámetros FC hallados concuerdan con los descritos en estudios anteriores. El sexo, el peso y la ocasión modifican significativamente los parámetros FC de BU. A partir de los resultados de este modelo Fcpop y aplicando métodos de estimación bayesiana es posible la individualización de los regímenes de dosificación de busulfán oral en pacientes sometidos a AloTIR.

692. AJUSTE DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LOPINAVIR EN EL MANEJO DE LAS DISLIPEMIAS DEL PACIENTE CON VIH

M. de Manuel Rodríguez, S. Cabrera Figueroa, V. Martínez Fernández, A. Sánchez Martín, M.P. Valverde Merino y A. Domínguez-Gil Hurlé

Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la disminución de las concentraciones plasmáticas supratrapéuticas de lopinavir como estrategia de control de las dislipemias de los pacientes con VIH.

Material y método: Se revisaron retrospectivamente las historias farmacoterapéuticas de los pacientes en tratamiento con lopinavir durante el año 2008, en quienes se había realizado una disminución de la dosis por presentar concentraciones plasmáticas mínimas iguales o superiores al doble de la recomendada en la bibliografía ($C_{mín} = 4 \mu\text{g/mL}$). Se registró para cada caso la justificación clínica del mismo, esto es, el efecto adverso que se pretendía disminuir con la reducción de dosis, seleccionándose aquellos pacientes en los que existía una dislipemia manifiesta (colesterol total superior a 200 mg/dL y/o triglicéridos superiores a 160 mg/dL). Para cada uno de estos pacientes se recogieron los datos de concentraciones plasmáticas mínimas de lopinavir, estimadas mediante métodos bayesianos, antes y después del ajuste de dosis. Para la valoración de la evolución de las dislipemias se registraron dos medidas consecutivas de colesterol total y triglicéridos en sangre antes del cambio de dosis y otras dos pasados seis meses del mismo.

Resultados: Durante el año 2008 116 pacientes estuvieron en tratamiento con lopinavir en nuestro hospital. De acuerdo con el equipo médico, y considerando la aparición de efectos adversos atribuibles a este medicamento, se disminuyó la dosis en ocho pacientes que presentaban concentraciones mínimas claramente supratrapéuticas. En cuatro de ellos, el ajuste de dosis fue motivado por dislipemias. Todas ellas cursaban con hipertrigliceridemia y dos presentaban además concentraciones de colesterol en sangre por encima del límite aceptado. La dosis estándar de 400 mg/12h se ajustó en tres casos a 300 mg/12h y en el otro restante a 200 mg/12h. Después del cambio, las concentraciones plasmáticas mínimas estimadas se redujeron de forma proporcional a la dosis, esto es, un 25 o 50%. Los valores de colesterol total y/o triglicéridos de los pacientes con alteraciones se redujeron aproximadamente un 15% en todos los casos, observándose una bajada mayor, de aproximadamente el 30%, en el paciente en que se redujo la dosis a la mitad.

Conclusiones: Las concentraciones plasmáticas elevadas de lopinavir pueden ser una de las causas de dislipemia en los pacientes con VIH. El ajuste de dosis dirigido mediante la determinación de concentraciones plasmáticas tiene una importante utilidad clínica al permitir controlar tanto la eficacia como la toxicidad de los medicamentos. En este caso, las disminuciones de dosis realizadas han permitido reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes y en consecuencia mejorar su estado salud, además de contribuir a mejorar el grado de satisfacción del paciente con su tratamiento.

31. MONITORIZACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS DE VANCOMICINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA EN PACIENTES CON INFECCIÓN ASOCIADA A DRENAJE VENTRICULAR EXTERNO

A.M. Alañón Pardo, M.V. Fernández Feijóo, T. Arrazola Ramírez y M.A. Calleja Hernández

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Objetivos: Caracterizar los parámetros farmacocinéticos de vancomicina tras la administración intravenosa (IV) en pacientes con derivación ventricular externa (DVE). Establecer un ajuste posológico óptimo del antibiótico en estos pacientes. Justificar la necesidad de implantar un programa de monitorización exhaustiva de antibióticos en estos pacientes.

Material y métodos: Se monitorizaron las concentraciones de vancomicina en suero de una niña con infección asociada al DVE. Las características de la paciente fueron: 22 meses de edad, de 13 kg de peso, diagnosticada de tumoración de fosa posterior, a la que se le colocó un drenaje externo por hidrocefalia obstructiva e hipertensión intracraneal severa. Presentó infección asociada al catéter ventricular por *Staphylococcus coagulans* negativo, por lo que recibió vancomicina IV 200 mg/6h y posteriormente 260 mg/6h. Se monitorizaron los niveles plasmáticos a partir de la tercera dosis, 30 minutos antes y 3 horas después del inicio de cada infusión, para determinar las concentraciones mínimas y máximas, respectivamente. En función de las concentraciones obtenidas se modificó el régimen de dosificación para mantener concentraciones de vancomicina entre 5-15 $\mu\text{g/ml}$ para el valle, y 40-50 $\mu\text{g/ml}$ para el pico. Los análisis se realizaron mediante inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA, AxSYM, Abbott). En todas las determinaciones se obtenían niveles en valle oscilantes entre 5,58 y 6,51 $\mu\text{g/ml}$. Sin embargo, las concentraciones pico eran significativamente inferiores al rango terapéutico recomendado y oscilaban entre 6,9 y 11,34 $\mu\text{g/ml}$. La paciente no presentaba ningún factor que potencialmente pudiera aumentar el aclaramiento de vancomicina. Se planteó realizar una búsqueda bibliográfica que relacionará los niveles plasmáticos infraterapéuticos de vancomicina y patologías tales como hidrocefalia con DVE, traumatismo craneoencefálico, meningitis o tumor cerebral.

Resultados: Tras realizar una minuciosa búsqueda bibliográfica en Medline, CINAHL, EMBASE y PubMed, se obtuvieron varios estudios donde se comparaban las dosis de vancomicina requeridas en pacientes con infecciones asociadas en las patologías mencionadas frente al resto de pacientes (con infecciones respiratorias, gastrointestinales, óseas o cardíacas). Además, para ambos grupos, se determinaron parámetros cinéticos individuales tales como el aclaramiento y el volumen de distribución, estimados mediante un modelo cinético monocompartmental y se establecieron regímenes de dosificación individualizados mediante técnica bayesiana. Los resultados para estos estudios realizados por diferentes investigadores fueron: -El aclaramiento de vancomicina en los pacientes con DVE fue significativamente mayor respecto a la población general, sin embargo no hubo diferencias en cuanto al volumen total aparente de distribución entre ambos grupos. -Las dosis necesarias fueron significativamente mayores en pacientes con infecciones asociadas a DVE con respecto a otros pacientes.

Conclusiones: En pacientes con DVE son necesarias dosis más altas de vancomicina que la pauta estándar para alcanzar concentraciones plasmáticas comprendidas entre los rangos terapéuticos deseados. Es necesario aconsejar una monitorización exhaustiva y cuidadosa de antibióticos en este tipo de pacientes, pues la dosificación empírica de los mismos puede derivar en la obtención de niveles séricos significativamente inferior a los rangos terapéuticos recomendados.

Conflicto de intereses: Ninguno.

223. IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL CAMBIO DE REACTIVO PARA LA DETERMINACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS DE DIGOXINA EN PACIENTES CON ICC

M. Guerra de Prado, M. Lumbreras Martín, R. Almendros Muñoz, F. Quintana Velasco y J. Jiménez Casaus

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

Objetivo: 1. Analizar la repercusión del cambio de reactivo de digoxina en su posología en ICC. 2. Analizar si dicha variabilidad de resultados se debe a la interferencia con los inhibidores de aldosterona o dosis altas de corticoides.

Material y método: Estudio observacional prospectivo en el que se analizaron 16 muestras de 16 pacientes con ICC en tratamiento con digoxina. Cada muestra se determinó en el autoanalizador AxSYM Abbot por duplicado usando ambos reactivos (AxSYM Digoxin II y AxSYM Digoxin III). Se analiza si el cambio en la determinación de los niveles plasmáticos de digoxina puede suponer un cambio posológico. Dado que el margen terapéutico en ICC es de 0,5-1 ng/ml, se seleccionan aquellos resultados menores de 1 ng/ml con digoxin II que con el nuevo reactivo digoxin III dan un nivel mayor de 1 ng/ml. Se analiza si la variación entre ambos métodos está relacionada con la posible interferencia analítica con inhibidores de la aldosterona y corticoides.

Resultados: Se incluyen en el estudio 16 pacientes, 7 mujeres y 9 varones, edad media de 80,73 años. De las 16 muestras 15 presentaban niveles plasmáticos superiores con digoxin III vs digoxin II y 1 los tenía iguales. La media de los niveles plasmáticos obtenidos en el grupo de digoxin II fue de $0,8 \pm 0,45$ ng/ml frente a $1,15 \pm 0,64$ ng/ml obtenido en el grupo de digoxin III siendo la diferencia de $0,35$ ng/ml. De los 5 pacientes que tomaban inhibidores de la aldosterona (espironolactona) la media de los niveles fue de $1,01 \pm 0,32$ ng/ml vs $1,40 \pm 0,70$ ng/ml (digoxin II vs digoxin III) siendo la diferencia de las medias de los niveles plasmáticos entre ambos reactivos de $0,39$ ng/ml. De los 2 pacientes que tomaban corticoides a dosis bajas la media fue de $0,62 \pm 0,2$ ng/ml vs $0,76 \pm 0,38$ ng/ml (digoxin II vs digoxin III) en éstos la diferencia fue de $0,14$ ng/ml. En el resto de los pacientes $0,76 \pm 0,54$ ng/ml vs $1,13 \pm 0,67$

ng/ml (digoxin II vs digoxin III) siendo la diferencia de las medias de $0,37$ ng/ml. En 6/16 muestras los niveles plasmáticos eran < 1 ng/ml con digoxin II (media de $0,96$ ng/ml) y pasan a presentar con digoxin III un nivel > 1 ng/ml (media de $1,5$ ng/ml) lo que supone un reajuste posológico. Solamente uno de estos pacientes tomaba espironolactona y ninguno corticoides.

Conclusiones: 1. La variabilidad obtenida entre ambos métodos implicaría un cambio posológico en 6/16 de los pacientes con ICC. 2. Dicha variabilidad no se justifica únicamente por la disminución en la interacción con los inhibidores de la aldosterona y/o corticoides. 3. Se necesitan más estudios para valorar si la diferencia de niveles ha tenido repercusión clínica y por ello se deberían modificar los intervalos terapéuticos (0,5-1,0 ng/ml) en función de la técnica analítica utilizada.

550. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE IMATINIB PARA SU POSTERIOR UTILIZACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ASISTENCIAL

N. Gonzalo Diego, C. Muñoz Sánchez, S. Narváez Seixa, E. Fort Casamartina, C. Boqué Genovart y A. Clopés Estela

Institut Català d'Oncologia Duran i Reynals. Barcelona. España.

Objetivo: Desarrollar y validar un método analítico de cromatografía líquida de alta resolución con detección UV-VIS, para la determinación de las concentraciones plasmáticas de imatinib en pacientes con LMC Ph+ en tratamiento con dicho fármaco, para su posterior utilización en la práctica clínica asistencial.

Método: Tras una revisión bibliográfica previa, se desarrolla un método analítico para la cuantificación de imatinib en plasma que consiste en una fase estacionaria Teknokroma® C8 ($4,6 \times 250$ mm), mantenida a una temperatura de $30^\circ \pm 1^\circ \text{C}$, y una fase móvil formada por una mezcla de una solución KH_2PO_4 (0,02M) y acetoni-trilo (70%:30% v/v), con flujo isocrático de 1mL/min y detección UV-VIS (265 nm). Como patrón interno se ha utilizado Clozapina Ph Eur. Previa inyección en el cromatógrafo, se aplica un tratamiento preanalítico a las muestras de plasma para su purificación, que consiste en una precipitación de proteínas con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ seguida de una extracción líquido-líquido con una mezcla de isopropanol-cloroformo (50%:50% v/v). Posteriormente, se procede a la centrifugación y evaporación del sobrenadante que es reconstituido con agua para cromatografía. Para la validación del método analítico se ha evaluado la linealidad, precisión, exactitud, selectividad, especificidad, recuperación, así como la estabilidad del fármaco en plasma, siguiendo siempre los criterios de aceptación de las recomendaciones internacionales. Durante el proceso de validación se han elaborado controles de imatinib en plasma y estándares de calibración en solución y plasma.

Resultados: Los tiempos de retención obtenidos para imatinib y clozapina, se situaron en 7,5 minutos y 14 minutos $\pm 7\%$, respectivamente. Para el cálculo de la linealidad del método analítico se han utilizado un total de 5 rectas de calibración en plasma, con 8 estándares dobles de calibración de concentraciones comprendidas entre 97,656 y 12.500 ng/mL, rango que se ajusta a las concentraciones plasmáticas esperadas según ensayos clínicos publicados. Se ha obtenido un coeficiente de determinación $> 0,99$ en todos los casos. El límite de cuantificación (LQ) se estableció en 104,2 ng/mL, con un coeficiente de variación del 6,2%. Para el cálculo de la exactitud y precisión se han utilizado 5 series de controles de imatinib en plasma de las siguientes concentraciones: 312,5, 1.250 y 5.000 ng/mL. Cada serie incluye 4 controles de cada concentración, incluyendo el LQ (16 controles por serie). Se ha obtenido un coeficiente de variación inferior

al 15% para los controles y al 20% en el caso del LQ. La especificidad del método fue contrastada frente 6 muestras de plasma de diferente procedencia, verificando que el método es selectivo y específico para la determinación de imatinib en plasma, con una recuperación superior al 50%. Se ha demostrado que imatinib es estable en muestras de plasma durante 2 meses a -70 °C. Actualmente se sigue evaluando su estabilidad con el fin de determinar el tiempo máximo de conservación.

Conclusiones: El método analítico desarrollado para la determinación de las concentraciones plasmáticas de imatinib en pacientes con LMC Ph+ es un método fiable, exacto y preciso en el intervalo de concentraciones estudiado, pudiéndose utilizar en la práctica clínica asistencial.

Proyecto becado por el Colegio de Farmacéuticos de Barcelona.

881. INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS EN LA DOSIFICACIÓN DE AMICACINA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS

P. De La Cruz Murie, V. Martínez Fernández, M.V. Calvo Hernández y A. Domínguez-Gil Hurlé

Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Objetivo: Describir la idoneidad de la dosificación inicial de amicacina administrada en pacientes hematológicos neutropénicos como parte del tratamiento antibiótico, según un régimen de ampliación del intervalo, y las intervenciones farmacéuticas realizadas para la adecuación terapéutica de estos regímenes.

Material y métodos: Estudio prospectivo de 4 meses de duración llevado a cabo durante la rotación de cuarto año en una unidad de Hematología. Se seleccionaron aquellos pacientes sin alteración en la función renal y tratados con amicacina administrada según un régimen de ampliación del intervalo. Para cada paciente se han recogido los datos de edad, creatinina, peso y concentraciones séricas de amicacina. La monitorización se realizó en la tercera dosis y se obtuvieron concentraciones a las 3 horas y 8 horas posdosis. El análisis se realizó mediante inmunoanálisis de fluorescencia polarizada FPIA® (TDX Analyzer, Abbott Laboratories). Las concentraciones consideradas terapéuticas son: concentración máxima de 55 µg/mL y mínima < 0,2 µg/mL. Estos datos se analizaron farmacocinéticamente mediante el programa PKS utilizando parámetros poblacionales específicamente desarrollados para estos pacientes. Se llevó a cabo un análisis comparativo entre la dosis inicial (mg/Kg/día) y la dosis recomendada (mg/Kg/día) tras realizar el análisis farmacocinético.

Resultados: Se han incluido 32 pacientes hematológicos que recibían tratamiento profiláctico con amicacina para el síndrome febril con neutropenia. Los valores medios (DE) de peso y creatinina sérica fueron 71,4 (11,87) Kg y 0,71 (0,23) mg/dL respectivamente. La dosis inicial media fue de 18,99 (2,93) mg/Kg/día. Tras la monitorización fue necesaria una corrección posológica en 26 pacientes (81,25%). De ellos, en 2 (6,25%) fue necesario modificar el intervalo de administración, 6 (18,75%) estaban correctamente dosificados y 24 (75%) requirieron un incremento de la dosis. Los valores medios de dosis recomendada fueron de 26,81 (6,98) mg/Kg/día, lo que supone un incremento del 30% respecto a la dosis media inicial.

Conclusiones: En pacientes hematológicos el riesgo de infradosificación de amicacina es muy elevado. Esto justificaría un programa de atención farmacéutica en el que el residente de 4º año durante el período de rotación en la unidad de hematología realizaría la programación del régimen de dosificación inicial y monitorización posterior con el objetivo de proporcionar concentraciones adecuadas desde el inicio del tratamiento.

924. COMPORTAMIENTO PARADÓJICO DE ALTAS CONCENTRACIONES DE FENOBARBITAL: CASO CLÍNICO

A.C. Riestra Ayora, M. Marin Marin, A. Aldaz Pastor y J. Giráldez Deiro

Clínica Universidad de Navarra. Navarra. España.

Objetivo: Analizar la respuesta a concentraciones tóxicas de fenobarbital (PB) y valorar la utilidad clínica de la monitorización de antiepilépticos.

Material y métodos: Análisis y revisión retrospectiva de la historia clínica y farmacocinética de una paciente pediátrica en estatus epiléptico de 18 meses de evolución.

Resultados: Niña de 6 años y 10 kg de peso en tratamiento con PB y otros antiepilépticos que ingresa el 5 de enero por epilepsia no controlada secundaria a encefalopatía que debutó tras un proceso febril por amigdalitis. Procedente de otros dos centros, con diagnóstico de estatus epiléptico tónico-clónico, es trasladada a nuestro hospital ante la imposibilidad de revertir el cuadro. Tratamiento previo: ácido valproico (DPA) 250 mg/kg (39,5 µg/mL), benzodiacepinas, levetiracetam, propofol, coma barbitúrico con tiopental, metilprednisolona 30 mg/kg, fenobarbital 32,5 mg/kg/día (156 µg/mL) y fenitoína (DPH) 22,5 mg/kg (4,2 µg/mL). La concentración sérica de PB se encuentra situada por encima del rango terapéutico establecido de forma convencional, mientras que tanto DPA como DPH resultan infradosificados. En el momento del ingreso la paciente recibía: PB 25 mg/kg (100,57 µg/mL), ox-carbamacepina (96 mg/kg) y zonisamida (40 mg/kg). Paralelamente se desarrollaban crisis convulsivas una vez cada 6-7 minutos, con empeoramiento desde el mediodía hasta la noche. Tras la monitorización farmacocinética se recomienda una pauta descendente para situar el PB en concentraciones terapéuticas y optimizar las dosis del resto de antiepilépticos. Se inicia tratamiento con levetiracetam 460 mg IV/ 8h, sustituyéndolo 6 días después por levetiracetam oral 500 mg/8 horas. En la monitorización posterior la concentración de levetiracetam fue de 6,4 µg/mL. Tras 7 días de tratamiento con PB 15 mg/kg se realiza una nueva determinación de los niveles séricos disminuyendo a 80,07 µg/mL. Se ha reducido la intensidad y frecuencia de las crisis, siendo crisis motoras periorales aisladas. Al cabo de 20 días de tratamiento con PB 15 mg/kg la concentración sérica es de 45,33 µg/mL, obteniendo un control adecuado de las crisis. Así mismo se monitorizaron los niveles de levetiracetam, observándose un aclaramiento inusualmente elevado respecto a los descritos por otros autores en sujetos de edad similar a la de la paciente aún cuando se considere el efecto de fármacos inductores (1,43 mL/min/kg frente a 7,07 mL/min/kg).

Conclusiones: En esta paciente niveles elevados de fenobarbital lejos de lograr controlar las crisis produce un efecto paradójico con aumento en la frecuencia y duración de las crisis epilépticas. Niveles elevados de fenobarbital mantenidos en el tiempo parece que pueden incrementar hasta 5 veces el aclaramiento de levetiracetam descrito por otros autores en pacientes que recibían inductores de forma concomitante. Un manejo adecuado de los antiepilépticos mediante monitorización farmacocinética resulta fundamental para un control óptimo de la epilepsia.

529. ÁCIDO VALPROICO EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR

G. Sanz Tamargo, A. Murcia López, J. Maiques Llácer, C. Devesa García, L. Peral Ballester y A. Navarro Ruiz

Hospital General Universitario de Elche. Alicante. España.

Objetivo: Analizar las posibles diferencias en las concentraciones plasmáticas de ácido valproico entre los pacientes con trastorno bipolar, según la unidad que realiza el seguimiento, Unidad de Psiquiatría (UP) del hospital, Unidades de Salud Mental Ambulato-

ria (USMA) o de pacientes ambulatorios remitidos por su médico de Atención Primaria, en nuestro departamento de Salud.

Método: Revisión sistemática de las concentraciones obtenidas desde la Sección de Farmacocinética del Servicio de Farmacia mediante el programa informático disponible para la emisión de informes desde noviembre de 2003 hasta abril de 2008. Se ha usado la prueba t para estudiar las posibles diferencias entre las concentraciones medias obtenidas.

Resultados: Se han realizado 301 determinaciones sobre un total de 119 pacientes, de las cuales, 84 procedían de la unidad de psiquiatría, 130 de las unidades de salud mental y 87 de los ambulatorios. De las muestras recogidas, 55 pertenecían a hombres y 64 a mujeres, con una edad media de 38 años (DE = 18,5 años) y 44 años (DE = 16,7 años), respectivamente. De las solicitudes provenientes de la UP el 94% se debían a control y seguimiento, el 1,2% a sospecha de intoxicación, y el 4,7% a sospecha de baja dosificación. De las de USMA el 87% de las peticiones se debían a control y seguimiento, el 1,5% a sospecha de intoxicación, y el 11,5% a sospecha de baja dosificación. Con respecto a las peticiones de los pacientes ambulatorios, el 93% se indicaban por control y seguimiento, el 2,3% por sospecha de intoxicación, y el 4,6% por sospecha de infradosificación. En los pacientes provenientes de la UP la concentración media fue de 62,15 µg/ml (DE = 23,42 µg/ml), de las USMA, 60,20 µg/ml (DE = 25,8 µg/ml), y 58,9 µg/ml (DE = 23,27 µg/ml) en los pacientes ambulatorios, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a las concentraciones infraterapéuticas (< 50 µg/ml) la frecuencia fue el 31% (26/84) de los pacientes ingresados en UP, el 38% (50/130) de los provenientes de las USMA y el 34% (30/87) de los pacientes ambulatorios. No se observaron diferencias al estudiar las concentraciones por sexos.

Conclusiones: No existe en nuestro departamento ninguna diferencia significativa, en función del la unidad de seguimiento del paciente, en las concentraciones de ácido valproico usado como estabilizador del ánimo en el tratamiento del trastorno bipolar. Tampoco se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes con concentraciones infraterapéuticas.

552. FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA Y AMIKACINA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS

M.P. Vicente Sánchez, C.A. Apezteguia Fernández, R. Pérez Serrano, N. Garrido Peño, P. Tejada González y M. Arteta Jiménez

Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

Objetivos: Evaluar la necesidad de ajuste posológico, mediante monitorización de concentraciones plasmáticas, de amikacina y vancomicina en pacientes hematológicos, con respecto a las dosis usuales de ambos medicamentos en la población general, 15-20 mg/kg/día o 1.000 mg/24h y 1.000 mg/12h, respectivamente. Como objetivo secundario se estableció analizar los parámetros farmacocinéticos de ambos antibióticos en dicha población.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes ingresados en el Servicio de Hematología que recibieron tratamiento con vancomicina o amikacina entre octubre de 2008 y marzo de 2009. Se recogieron datos antropométricos (peso, talla y fecha de nacimiento) y se extrajeron creatininas y concentraciones plasmáticas de antibióticos a todos los sujetos; concentración mínima en caso de vancomicina y concentración máxima y mínima o a las 8 horas postinfusión en caso de amikacina. Tanto el ajuste posológico como el cálculo de los parámetros farmacocinéticos (aclaramiento (CL), volumen de distribución (Vd) y semivida plasmática (t_{1/2})), se realizaron mediante el programa PKS[®], utilizando para ello modelos bayesianos. Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa SPSS[®] v13.

Resultados: Se analizaron 51 tratamientos antibióticos: 25 de vancomicina y 26 de amikacina. La dosis inicial de vancomicina fue de 1.000 mg/12 h para todos los pacientes (29,69 mg/kg/día (ES = 4,89)). En el 82% de las monitorizaciones se necesitó ajuste posológico (en un 41,6% se requirió aumento de la dosis y en el 41,6% restante, una disminución). La dosis posterior al ajuste fue de 30,17 mg/kg/día (ES = 7,57) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la dosis inicial (p = 0,75). Los valores de CL, Vd total y t_{1/2} fueron 4,60 ml/min, 50,23 L y 10,32 h, respectivamente. En cuanto a la amikacina, la dosis inicial fue 1.000 mg/24 h en el 92,3% de los pacientes (14,13 mg/kg/día (ES = 2,40)). En el 76% de las determinaciones se requirió ajuste posológico, en un 50% se necesitó una dosis de amikacina mayor y en un 26% menor, obteniéndose una dosis media después de la monitorización de 16,11 mg/kg/día (ES = 5,67), diferencia que tampoco llegó a ser estadísticamente significativa (p = 0,068). Los valores de CL, Vd total y t_{1/2} fueron de 4,35 ml/min, 19,81 L y 4,04 h, respectivamente.

Conclusiones: Diferentes estudios concluyen que, debido a las características farmacocinéticas específicas de la población hematológica, se requieren dosis mayores de fármaco que en la población general para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas. En nuestro estudio, una alta proporción de pacientes requieren ajustes posológicos tanto de vancomicina como de amikacina. En el caso de la vancomicina, los pacientes necesitan, indistintamente, aumentos o disminuciones de dosis en función de sus características individuales. No obstante, en el caso de la amikacina la mitad de los pacientes requiere un aumento de dosis, aunque este aumento no llega a ser significativo, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra. En cuanto a la determinación de los parámetros farmacocinéticos, se observan Vd elevados en ambos fármacos con respecto a la población general. Debido a las características farmacocinéticas especiales que presenta la población hematológica, se recomienda la monitorización de aminoglucósidos y vancomicina de forma generalizada, con el fin de optimizar la posología antibiótica.

673. NECESIDAD DE MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE LAMOTRIGINA

M.I. Valverde, A. Such, N. Rebollo, E. López, A.M. Mateos y A. Domínguez-Gil

Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Objetivos: La monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos es habitual en el caso de fenitoína, fenobarbital, carbamacepina y ácido valproico (VPA). Sin embargo, son pocas las unidades de farmacocinética clínica donde se monitoriza lamotrigina (LTG), en parte debido a la falta de una técnica automatizada que facilite la determinación rutinaria de este fármaco. El objetivo de este estudio es poner de manifiesto la necesidad de monitorización de las concentraciones de LTG a raíz de una interacción con VPA.

Material y método: La determinación de las concentraciones de LTG se realizó por cromatografía líquida de alta eficacia con detección UV (λ = 306 nm). La técnica analítica utilizada para VPA fue el inmunoensayo de fluorescencia polarizada (AxSYM, Abbott). La estimación de los parámetros farmacocinéticos individualizados mediante algoritmos bayesianos y los ajustes de dosis para cada uno de los fármacos se realizó mediante el programa PKS (Abbott), utilizando en ambos casos un modelo monocompartimental. Los márgenes terapéuticos de referencia considerados para las concentraciones mínimas fueron 3-14 µg/mL y 50-120 µg/mL para LTG y VPA, respectivamente.

Resultados y discusión: Paciente pediátrico de nueve años que, tras presentar episodios de cefalea y alteraciones visuales, es

diagnosticado en junio de 2007 de epilepsia parcial occipital y tratado inicialmente con oxcarbacepina. Trascorridos seis meses y sin objetivarse mejoría clínica, se decide sustituir el anticonvulsivo, comenzando con la administración de LTG e incrementando progresivamente la dosis hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 200 mg/12h (14 mg/kg/día). Seis meses después se realiza un primer control farmacocinético, determinándose una concentración de LTG de 8,7 µg/mL, dentro del margen terapéutico. No obstante, debido a la presencia de episodios frecuentes de mioclonías parciales con pérdida de consciencia, en junio de 2008 se decide asociar VPA a dosis de 400 mg/12h. Teniendo en cuenta el efecto inhibitorio de VPA sobre el metabolismo de LTG, se efectúa a priori una reducción de la dosis de ésta a 150 mg/12h (10 mg/kg/día). Tras quince días de tratamiento concomitante con persistencia de crisis, se realiza una nueva monitorización determinándose unas concentraciones plasmáticas de 15,9 µg/mL y 68,3 µg/mL para LTG y VPA, respectivamente. Ante la necesidad de un incremento de dosis de VPA y dado que la concentración de LTG se encuentra ya por encima del margen terapéutico, fue necesario reducir la dosis de ésta a 100 mg/12h (6,6 mg/kg/día) con el fin de evitar la aparición de efectos secundarios. En el control efectuado nueve meses después se determina un valor plasmático de LTG de 13,2 µg/mL.

Conclusiones: Una reducción inicial de la dosis de LTG al asociar VPA no garantiza la obtención de concentraciones óptimas. La magnitud de la interacción entre ambos fármacos no es predecible. Por ello, el seguimiento de las concentraciones de LTG con el fin de realizar un adecuado ajuste posológico durante el tratamiento combinado puede prevenir situaciones de intoxicación. La disponibilidad de técnicas automatizadas facilitaría la monitorización rutinaria de LTG en aquellas situaciones en las que estén presentes factores que puedan modificar su farmacocinética.

757. USO DE CARBOXIPEPTIDASA TRAS INTOXICACIÓN POR DOSIS ALTAS DE METOTREXATO EN UNA NIÑA CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A. Ferro Uriguen, J.J. Elizondo Armendáriz, L. Artech Eguizábal, C. Nagore Indurain, P. Martín Andrés y E. Lacalle Fabo

Irunlarrea 4. Navarra. España.

Introducción: El uso de metotrexato (MTX) a dosis altas es esencial en el tratamiento de mantenimiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). En algunas ocasiones, la demora en la eliminación del fármaco puede causar toxicidad, con potencial riesgo de muerte, especialmente tras un fallo renal agudo debido a una obstrucción tubular por formación de cristales de MTX y sus metabolitos activos.

Objetivo: Estudio descriptivo retrospectivo de un caso de intoxicación por MTX tratado con carboxipeptidasa G2 (CPG2).

Material y métodos: Se revisó la historia clínica de la paciente, anotando los niveles plasmáticos de MTX (µmol/l) y Creatinina (mg/dl). Las concentraciones de MTX se midieron mediante la técnica analítica de enzimoimmunoanálisis por el servicio de análisis clínico.

Resultados: Niña de 6 años, diagnosticada de LLA recibió una dosis de 3 g/m² (dosis ajustada tras estudio de polimorfismos genéticos del enzima metiltetrahidrofolato reductasa) de MTX en una perfusión continua de 24 horas, siguiendo las pautas establecidas en el protocolo LAL/SHOP 2005 de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas. Los resultados de la paciente fueron los siguientes: el primer dato analítico fue a las 2 horas postinfusión de MTX, con una concentración plasmática de 175,21 µmol/l y una creatinina sérica (Cr_s) de 2,4 mg/dl. La semivida de eliminación del fármaco fue de 22,6 horas, dato que se obtuvo a partir de las concentraciones de MTX medidas a las 2

y 6 (155,01 µmol/l) horas postinfusión, iniciando así las medidas de rescate con ácido fólico establecidas en el protocolo. Pasadas 9 horas tras la perfusión, el nivel de MTX fue de 146,06 µmol/l y la función renal empeoró hasta alcanzar una Cr_s de 3,1 mg/ml, siendo éstos los valores determinantes para la administración de CPG2. Este fármaco es una enzima bacteriana recombinante que hidroliza MTX a metabolitos inactivos. Se administró una dosis de 50 UI/kg de CPG2 a las 13 horas postinfusión de MTX y se observó a las 3 horas una disminución importante de los niveles de MTX, obteniéndose una concentración de 9,79 µmol/l. Se descartó una nueva dosis de CPG2 ya que la técnica empleada para medir los niveles de MTX podría presentar falsos positivos por el metabolito inactivo ácido 2,4-diamino-N¹⁰-methylpteroico (DAMPA). Se continuó con la administración de ácido fólico, hiperhidratación y alcalinización urinaria con bicarbonato, y se incorporó carbón activo y colestiramina a la terapia de rescate. A las 72 horas tras la administración de CPG2 los niveles de creatinina eran de 1,52 mg/ml, mejorando el aclaramiento renal. Hasta pasados 7 días de la perfusión de MTX los niveles plasmáticos no descendieron de 0,2 µmol/l, margen establecido para la suspensión de las medidas de rescate.

Conclusiones: 1) Las concentraciones plasmáticas de MTX descendieron notablemente tras la administración de CPG2, recuperando la función renal a los pocos días. 2) Los niveles sostenidos de MTX durante una semana tras la administración de CPG2 podrían ser debidos a la técnica analítica utilizada. 3) La técnica más fiable pero no disponible en nuestro medio hospitalario para la determinación de MTX es el HPLC.

122. SEGUIMIENTO FARMACOCINÉTICO DE MEDICAMENTOS CON ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO EN UN ÁREA DE SALUD

M.I. Rubio Merino, N. García-Pelayo Navarro, E. Ramos López y M.I. Carneiro Freire

Hospital Campo Arañuelo. Cáceres. España.

Objetivos: Analizar las solicitudes de petición de niveles plasmáticos de medicamentos con estrecho margen terapéutico en un Área de Salud.

Material y métodos: Estudio descriptivo durante un período de cinco años, desde abril de 2004 hasta marzo de 2009. Se hizo un seguimiento de las solicitudes cursadas por los diferentes servicios del hospital y por los ocho centros de salud del área para determinar los niveles plasmáticos de fenitoína, carbamacepina, ácido valproico, fenobarbital, digoxina, vancomicina y aminoglucósidos. La determinación analítica se hizo de forma centralizada en el Servicio de Farmacia mediante el analizador TDX-FLX y se registraron los pacientes en una base de datos (ACCESS). Los resultados analíticos se incluyeron en 2008 en la intranet del hospital y se facilitó así el acceso a los mismos a los centros de salud.

Resultados: El número total de peticiones de niveles plasmáticos ha sido 1.761 y el número de determinaciones analíticas realizadas 2.035; correspondiendo el 50,25% de solicitudes a los centros de salud y el 49,74% restante a pacientes ingresados o atendidos en consultas externas del hospital. Los medicamentos más monitorizados por los prescriptores del área han sido: ácido valproico 30,22%, digoxina 24,96%, carbamacepina 18,72%, fenitoína 15,28% y fenobarbital 4,81%. Dentro de los antibióticos el primero fue gentamicina con un 3,04%, le siguió vancomicina 1,91% y por último ampicilina con un 1,03%. En el hospital, el servicio que efectuó más solicitudes fue medicina interna con un 46,25%, seguido de urgencias 36,33%, pediatría 14,99%, cirugía 1,73% y ginecología con un 0,34% igual que hematología.

Conclusiones: La incorporación de los datos a la intranet mejora la comunicación entre los diferentes niveles asistencia-

les y aunque es muy difícil realizar una individualización posológica, la monitorización centralizada en el Servicio de Farmacia supone una mejora en el seguimiento farmacocinético del Área de Salud.

Conflicto de intereses: Ninguno.

mientos antirretrovirales, al reflejar el fenotipo de cada paciente en particular.

682. ¿FARMACOCINÉTICA O FARMACOGENÉTICA?: A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Cabrera Figueroa, A. Sánchez Martín, M.J. García Sánchez, M.P. Valverde Merino, A. Iglesias Gómez y A. Domínguez-Gil Hurlé

Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Objetivo: Analizar la utilidad de la farmacocinética y la farmacogenética en el seguimiento de la eficacia clínica del tratamiento antirretroviral.

Material y método: Paciente varón de 62 años diagnosticado de VIH hace 3 años, sin comorbilidades y en tratamiento diario con lamivudina 300 mg, abacavir 600 mg y efavirenz (EFV) 600 mg con adherencia óptima. Las concentraciones plasmáticas de EFV medidas a través de HPLC-UV mostraron niveles claramente infraterapéuticos ($C_{\min} = 0,63$ mg/L). La dosis óptima estimada a través de métodos bayesianos para alcanzar una $C_{\min} > 1$ mg/L fue de 1.200 mg/día, el doble de la dosis habitual para este antirretroviral. De acuerdo al protocolo de trabajo de la monitorización terapéutica de fármacos (TDM), se realizaron tres determinaciones para verificar la fiabilidad de los resultados, además de descartar un posible incumplimiento. Poco después de un mes se ajustó la dosis a 600 mg c/12 h, lográndose así concentraciones terapéuticas ($C_{\min} = 1,24$ mg/L). Aproximadamente 4 meses más tarde, el paciente presentó fracaso virológico, por lo que se cambió el tratamiento a lamivudina 300 mg, abacavir 600 mg, tenofovir 245 mg y lopinavir (LPV)/ritonavir 400/100 mg, este último cada 12h. Al realizar la TDM de control, la concentración de LPV fue infraterapéutica ($C_{\min} = 2,9$ mg/L). Este valor es bastante inusual ya que sólo el 3,6% del total de pacientes con LPV monitorizados en nuestro hospital presentan concentraciones subterapéuticas para este antirretroviral. Por esta razón, se ajustó la dosis a 500/125 mg c/12 h, alcanzándose así concentraciones terapéuticas ($C_{\min} = 4,38$ mg/L). En vista de que para ambos fármacos fueron necesarias dosis superiores a las estándar, se realizó al paciente un análisis farmacogenético con objeto de observar si estas concentraciones infraterapéuticas eran resultado de una alteración genética.

Resultados y discusión: El análisis farmacogenético mostró que el paciente presenta genotipos considerados de actividad normal para las principales isoenzimas y transportadores involucrados en el metabolismo y transporte de los antirretrovirales en estudio (CYP2B6, CYP3A4 y MDR1). No obstante, se encontró una nueva combinación de SNPs (single nucleotide polymorphisms) en la N-acetiltransferasa 2 (NAT2) (191G/G, 282T/T, 341T/T, 481T/C, 590A/A, 803A/A, 857G/G). Esta combinación nunca ha sido descrita antes como una forma alélica. Hasta la fecha no hay ningún estudio que haya encontrado relación entre la NAT2 y el metabolismo de EFV o LPV; sin embargo, podría ocurrir que la combinación alélica observada en el paciente dé lugar a una forma de NAT cuya actividad esté aumentada.

Conclusiones: La gran variabilidad interindividual de EFV y LPV justifica la monitorización y el ajuste de dosis como estrategia para optimizar el tratamiento antirretroviral. El análisis farmacogenético puede ser una herramienta útil en la búsqueda de mutaciones o polimorfismos que expliquen la diferente exposición de los pacientes a los antirretrovirales administrados. Hasta que la farmacogenética no esté suficientemente desarrollada e implementada en la mayoría de los centros hospitalarios, la TDM continúa siendo la estrategia más útil en la individualización de los trata-