

## FARMACOCINÉTICA Y TOXICOLOGÍA

### 21. Determinación de linezolid por cromatografía líquida de alta eficacia en distintas muestras biológicas

L. Guerrero Molina, M. Sarasa Nacenta, Y. Lopez Pua y D. Soy Muner  
*Hospital Clínic. Barcelona.*

**Introducción:** Linezolid es un agente antibacteriano del grupo de la oxazolidinonas que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas. Tiene un amplio espectro de actividad frente a microorganismos Gram positivos, tales como estafilococos resistentes a meticilina, neumococos resistentes a penicilina y *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* resistentes a vancomicina.

**Objetivo:** Determinación de concentraciones de linezolid en diferentes muestras biológicas, mediante cromatografía líquida de alta eficacia de fase reversa con posterior detección ultravioleta (HPLC-UV), para su implementación en posteriores estudios de farmacocinética clínica.

**Material Y Métodos:** Se dispone de muestras de plasma, líquido cefalorraquídeo (LCR) y humor vítreo (HV) de varios pacientes. El fármaco se extrae a partir de 200 µl de plasma mediante una precipitación proteica con ácido perclórico al 3% (1:1 v/v). Posteriormente se centrifuga y se inyectan 100 µl del sobrenadante obtenido. Las muestras de LCR y HV no requieren de dicho proceso, por lo que se inyecta muestra directa: 100 µl en el caso de LCR y 50 µl de HV. La separación cromatográfica se realiza mediante la elución con una fase móvil compuesta por 80% tampón K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (15mM; pH = 5) y 20% acetonitrilo (ACN). El flujo de trabajo es de 1 ml/min y la longitud de onda UV de lectura se fija a 254 nm. La columna cromatográfica utilizada es la NOVAPAK C18 150 x 3,9 mm, con precolumna.

**Resultados:** El método se comporta linealmente en los márgenes comprendidos entre 0,5-100 µg/ml para plasma y 0,1-10 µg/ml para el resto de muestras biológicas, mostrando un coeficiente de correlación medio de 0,9998. El límite de cuantificación se sitúa en 0,5 µg/ml para plasma y en 0,1 µg/ml para HV y LCR. La exactitud del método presenta valores entre 94,4-106,1%, la precisión intraensayo entre 0,88-6% y la interensayo entre 3,7-5,6%. El tiempo de retención para el linezolid es de 4 min aproximadamente.

**Conclusiones:** El método se comporta de forma lineal, precisa y exacta. Además es rápido, sensible y de bajo coste económico. La metodología descrita permite determinar las concentraciones de linezolid en distintas matrices biológicas: plasma, LCR y HV, pudiendo ser utilizada como base para diversos estudios de farmacocinética clínica.

Conflicto de intereses: Ninguno.

### 77. Concentraciones plasmáticas de digoxina en residentes de una institución sociosanitaria y su influencia con factores de riesgo asociados: situación actual

M. Blanco Salgado, B. Grande González, A. Ramos Sandiás y A. González Álvarez  
*Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense.*

**Objetivos:** Valorar en una población institucionalizada con edades superiores a los 70 años las concentraciones plasmáticas de digoxina y su influencia con factores de riesgo asociados: insuficiencia renal (I.R) y polifarmacia.

**Material y métodos:** El estudio comienza entre Marzo y Abril del 2008. Se describen a los pacientes que están a tratamiento crónico con digoxina a través de su historia clínica, programa informático (IANUS) y ficha farmacoterapéutica. En estos pacientes, se constata que no existe un nivel recien-

te de digoxina o modificaciones en el tratamiento como consecuencia de una monitorización previa. Los pacientes sin datos recientes de digoxinemia se solicitan niveles pre-dosis para control rutinario. Se considera nivel supratrapéutico una concentración de digoxina en sangre  $> 2$  ng/mL e infratrapéuticos  $< 0,8$  ng/mL. Los pacientes se clasifican según sexo, edad, diagnóstico, dosis, posología, presencia de I.R. (valor de aclaramiento Creatinina plasmática (ClCrp)  $< 70$  mL/min) y polifarmacia (se tienen en cuenta los fármacos con interacciones farmacológicas de interés clínico). Se recogen datos de laboratorio: digoxinemia y creatinina plasmática (Calculándose el ClCrp a través de la fórmula de Cockcroft-Gault). Se utiliza el paquete SPSS 8.0 para tratamiento de los datos.

**Resultados:** Población total: 237. Número de casos 32 (14%). Hombres: 15 (47%). Edad (mediana, rango intercuartílico): 81 (70-100). Diagnóstico: fibrilación auricular 18 (56%), insuficiencia cardíaca: 6 (19%), insuficiencia + fibrilación: 8 (25%). Dosis utilizadas: 0,25 mg/día (19%), 0,25 mg/día descansando 2 días (28%), 0,25mg/48h (41%), otras: (12%). Valor según la fórmula Cockcroft-Gault de ClCrp  $< 70$  mL/min: 19 (59%), hombres: 10 (53%), ClCrp  $> 70$  mL/min: 13 (41%), hombres: 4 (31%). Digoxinemia (mediana, rango intercuartílico): 1,22 ng/mL (0,56-5ng/mL). Digoxinemia  $> 2$  ng/mL: 11 (35%), Hombres: 6 (55%). Digoxinemia  $< 0,9$  ng/mL: 9 (29%), Hombres: 4 (44%). Polifarmacia (pacientes con fármacos que poseen interacciones farmacológicas de interés clínico con la digoxina): 23 (72%), hombres: 10 (43%).

**Conclusiones:** El 14% de los residentes institucionalizados y a tratamiento crónico con digoxina no poseían control de niveles plasmáticos y el 29% poseían concentraciones infratrapéuticas. Al igual que en otros estudios, La insuficiencia renal en función del ClCrp demuestra una gran asociación con las concentraciones plasmáticas de digoxina, con lo que asociado a pacientes de edad avanzada aumenta el riesgo de toxicidad. En pacientes a tratamiento con fármacos que interaccionan con la digoxina, existe mayor riesgo de digoxinemias  $> 2$  ng/mL, con lo que se asocia a una mayor comorbilidad lo que determina una mayor toxicidad. Se confirma la necesidad de monitorizar a los pacientes a tratamiento crónico con digoxina y con factores de riesgo asociados como: edad, ClCrp, y polifarmacia, que en una institución socio-sanitaria es llevada a cabo por el Servicio de farmacia en coordinación con el servicio médico.

Conflicto de intereses: Ninguno.

### 153. Interacción farmacocinética atazanavir-tacrolimus en un paciente trasplantado hepático coinfectado con VIH Y VHC

V. Torres Degayón, M.D. Aumente Rubio, R. Arias Rico, I. Cuevas Asencio y M. Reyes Malia

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Objetivo:** Valorar la posible interacción farmacocinética entre Tacrolimus y Atazanavir en una paciente VIH+ coinfectada con el virus de la hepatitis C, trasplantada de hígado, que motivó su ingreso hospitalario.

**Material y métodos:** Mujer de 41 años con cirrosis hepática de etiología viral C genotipo 1, en estadio A-5 de Child-Pugh y MELD 10. No respuesta al tratamiento antiviral con IFNpegilado + Rivabirina + Amantadina. Como patología asociada, destacar infección HIV+ en estadio A, en tratamiento antiviral con Tenofovir/Emtricitabina (245/200mg 1c/24h) + Atazanavir (200mg 2 c/24 h), con buen control virológico y adecuados niveles CD4. El 12 de octubre de 2007 se le realiza un trasplante ortotópico de hígado, sin complicaciones perioperatorias y buena función inicial del injerto. El día +2 del trasplante inicia triple terapia inmunosupresora con Tacrolimus (6 mg/12 h), Deflazacor (22,5mg/24h) y Micofenolato de Mofetilo (1 g/12 h), manteniendo niveles en rango terapéutico. Se reintrodujo su tratamiento antirretroviral habitual y a los 2 días (día +24 post-trasplante) recibe el alta. El día +31 post-trasplante (12/11/07) la paciente acude a consulta presentando fiebre (38,5°C), malestar general, escalofríos, molestias en hipocondrio derecho y urinarias, Creatinina en suero de 1.4 y niveles muy elevados de Tacrolimus: 109,7 (Rango terapéutico  $< 3$  meses post-trasplante: 10-15 ng/mL; Tacrolimus II, Abbott-IMX, MEIA), por lo que se decide su ingreso hospitalario para estudio del síndrome febril y ajuste de medicación.

**Resultados:** La paciente permaneció con fiebre alta (38-39 °C) durante la 1ª semana del ingreso, sin síntomas de localización del proceso febril, iniciándose tratamiento antibiótico con Cefotaxima. Se le retiró Tacrolimus y la medicación antirretroviral. A las 96h post-dosis los niveles de Tacrolimus se redujeron a 0,7ng/ml, por lo que se reinició con una posología de 2 mg/12 h (inferior a la que tenía antes del ingreso de 6 mg/12 h). A los 2 días de reiniciar este fármaco, se reintrodujo su tratamiento TARGA, eleván-

dose de nuevo las concentraciones a 40ng/ml. Para lograr niveles en rango terapéutico se precisaron ajustes consecutivos de la dosis del inmunosupresor de 1 mg/12 h, 0,5 mg/12 h y 0,5 mg/24 h, siendo esta última pauta la establecida al alta.

**Conclusiones:** Las concentraciones en sangre de Tacrolimus aumentaron considerablemente cuando se administró de forma concomitante con Atazanavir, debido a una probable inhibición de su metabolismo hepático vía Citocromo P450 CYP 3A4 por este fármaco. La monitorización farmacocinética de Tacrolimus permitió su ajuste posológico, requiriendo una reducción de dosis del 95,8%, pero se pudo evitar la interrupción o modificación del tratamiento antirretroviral de la paciente.

Conflicto de intereses: Ninguno.

### 215. Dosificación de vancomicina en pacientes pediátricos con neumonía y derrame pleural

D. Ayago Flores, S. Mollá Cantavella, E. Vicente Escrig, R. Ferriols Lisart, R. Tosca Segura y M. Alós Almiñana  
Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana.

**Introducción:** La reducida penetración de la vancomicina en el tejido pulmonar y la gravedad de la neumonía respiratoria en el paciente pediátrico aconsejan utilizar dosis iniciales de vancomicina elevadas (40-60 mg/kg/día). No obstante, la presencia de derrame pleural puede provocar que estas dosis sean insuficientes.

**Objetivo:** Evaluar la dosificación inicial de vancomicina en pacientes pediátricos con neumonía y derrame pleural mediante el análisis farmacocinético de las concentraciones alcanzadas y proponer una pauta que permita mejorar los resultados.

**Métodos:** Análisis prospectivo de las concentraciones séricas de vancomicina procedentes de una cohorte de 30 pacientes pediátricos de  $5,7 \pm 3,2$  años y  $24,6 \pm 14,3$  kg de peso ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con diagnóstico de neumonía bacteriana y derrame pleural. El protocolo de monitorización de vancomicina establece la obtención inicial de dos muestras séricas (Cmín y Cmax) para el ajuste posológico individualizado del tratamiento. Las concentraciones objetivo son: Cmín: 5-10 mg/L y Cmax: 20-40 mg/L. El análisis farmacocinético se realizó mediante análisis bayesiano, asumiendo un modelo monocompartimental abierto con eliminación de primer orden. Para cada uno de los pacientes se determinó el aclaramiento plasmático (Clp), el volumen de distribución (Vd) de la vancomicina y la dosis final para alcanzar las concentraciones objetivo. La pauta posológica recomendada se estimó mediante análisis de regresión lineal con los parámetros biométricos y posterior simulación individualizada de las concentraciones séricas de vancomicina que se obtendrían con las nuevas dosis propuestas.

**Resultados:** Se evaluaron 192 concentraciones séricas de vancomicina ( $6,3 \pm 3,3$  determinaciones por paciente). La dosis inicial de vancomicina administrada fue de  $44,8 \pm 8,6$  mg/Kg. El 37% de los pacientes presentaban Cmín en la concentración objetivo en la primera monitorización, requiriendo por tanto ajuste posológico un 63%. Además, sólo el 13% de los pacientes alcanzaban concentraciones (Cmín y Cmax) adecuadas en la primera monitorización. Los valores medios fueron  $4,8 \pm 2,7$  mg/L y  $12,8 \pm 5,1$  mg/L, respectivamente. La dosis al final del tratamiento fue de  $72,7 \pm 27,8$  mg/Kg ( $p < 0,05$ ). El Clp de la vancomicina fue de  $0,177 \pm 0,057$  L/h/Kg y el Vd de  $0,55 \pm 0,12$  L/Kg. El Vd de distribución fue independiente de los parámetros biométricos evaluados. El Clp y la dosis final administrada mostraron correlación lineal únicamente con el peso ( $p > 0,005$ ). El modelo de regresión lineal obtenido fue:  $Df$  (mg/Kg) =  $96,65 - 0,97 \cdot \text{Peso (kg)}$ ;  $p = 0,005$ ;  $r = 0,50$ . El análisis de las Cmín de vancomicina estimadas al administrar la dosis resultante de la ecuación de regresión fueron adecuadas, en la primera monitorización, en el 73% de los pacientes ( $p > 0,005$ ). Igualmente, el 70% de los pacientes mostraron simultáneamente valores de Cmín y Cmax correctos en la primera monitorización. No se estimó ninguna concentración potencialmente tóxica. Los valores medios fueron, Cmín:  $7,7 \pm 0,7$  mg/L y Cmax:  $25,0 \pm 1,04$  mg/L.

**Conclusiones:** La presencia de derrame pleural en el paciente pediátrico con neumonía aumenta los requerimientos de dosificación de la vancomicina. La implantación de esquemas de dosificación de vancomicina en pacientes con neumonía y derrame pleural mejorará la eficiencia del tratamiento, al reducir las necesidades de monitorización y optimizar las concentraciones séricas desde el inicio del tratamiento.

Conflicto de intereses: No existen conflictos de interés.

### 312. Optimización de la terapia con amikacina en pacientes geriátricos con infecciones del tracto urinario (ITU), utilizando modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK/PD)

M. Plaza, C. Aldunate, C. Sepúlveda, T. Arrazola y M.A. Calleja  
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

La resistencia antimicrobiana ha alcanzado dimensiones considerables en adultos mayores, llevando a una pérdida en la eficacia antibiótica en el tratamiento de infecciones bacterianas, entre las cuales una de las más frecuentes es la que involucra al tracto urinario. Mediante la utilización de modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK/PD), y a través de sus índices de eficacia se asegura la eficacia y seguridad del tratamiento con antibióticos de margen terapéutico estrecho como Amikacina.

**Objetivo:** Optimizar la terapia con Amikacina en pacientes con Infección al tracto urinario utilizando modelos PK/PD, mediante el índice de Eficacia  $C_{max}$  ss/MIC, para asegurar eficacia y seguridad de la terapia.

**Material y método:** Estudio prospectivo intervencional. Se seleccionó a 15 pacientes hospitalizados con diagnóstico de ITU, antibiograma sensible a Amikacina y que cumplieren con los criterios de inclusión y exclusión propuestos. Mediante un programa computacional (USC\*PACK Clinical Collection)® se realizó la simulación de dosis y concentraciones plasmáticas. El régimen adecuado para cada individuo fue seleccionado tomando en cuenta que las concentraciones plasmáticas estuvieran dentro del rango terapéutico para Amikacina y que el índice de eficacia  $C_{max}$  ss/MIC fuera superior a 10, como lo estipula la bibliografía. Luego de administrado el antibiótico se midió creatinina plasmática cada 48 horas para evaluar seguridad y un urocultivo 72 horas, una vez terminado el tratamiento con el antimicrobiano, para evaluar su eficacia. Para evaluar diferencias estadísticamente significativas se sometió a los datos a un test t-student, para variables independientes, utilizando un intervalo de confianza de un 95%.

**Resultados:** Después de terminar el tratamiento propuesto, 14 pacientes mostraron eficacia frente al régimen calculado (urocultivo negativo después de 72 horas), y ninguno de ellos experimentó variaciones estadísticamente significativas ( $p=0.9$ ) en los valores de creatinina sérica y aclaramiento urinario.

**Discusión:** Sólo 1 paciente no respondió al tratamiento propuesto, debido a que el microorganismo infectante presentó una MIC muy superior al resto y la dosificación calculada para el paciente se encontraría dentro de concentraciones tóxicas para él.

**Conclusiones:** La utilización de modelos PK/PD, a través de su índice de eficacia  $C_{max}$  ss/MIC, podría tener lugar como herramienta para la optimización de terapias con Amikacina, asegurando eficacia y seguridad de la terapia.

Conflicto de intereses: Ninguno.

### 320. Optimización de niveles plasmáticos de vancomicina en pacientes sometidos a hemodiálisis

E. Fernández Gabriel, M. Outeda Macías, M.T. Rabuñal Álvarez, L. España Valiño, J. Moncalián León e I. Martín Herránz  
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

**Objetivo:** Evaluar los niveles plasmáticos (NP) en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD) tratados con vancomicina intravenosa (IV). Establecer la dosificación y protocolo de monitorización necesarios para asegurar concentraciones óptimas.

**Método:** Estudio prospectivo y observacional. Muestra: 100% de pacientes. Criterios de inclusión: Pacientes en HD con episodio de infección tratada con vancomicina durante el período Marzo-Abril 2008. Datos: edad, peso, duración y eficacia del tratamiento, tipo de dializador y membrana, velocidad de flujo de HD, programación y duración de la HD. Protocolo del estudio: Dosis inicial de 20 mg/Kg IV (administrada en el último tramo de la HD a una velocidad de 10 mg/mL) y posterior monitorización de NP en cada HD según el siguiente esquema de toma de muestras: pre-HD, pre-dosis, post-HD y 1 hora post-HD. Determinación de niveles: técnica de inmunoensayo de polarización fluorescente en AXSYM (Abbott). Cálculos: % total de eliminación durante la HD y parámetros farmacocinéticos (Ke,  $t_{1/2}$ , AUC). Se establecieron las pautas posológicas individualizadas por paciente para conseguir concentraciones óptimas (CpreHD: 15–20 mg/mL y C1hpost-HD: 20–30 mg/mL, AUC/CIM > 400 h).

**Resultados:** Se incluyó a un total de 5 paciente (4 varones), de edad media 67 años (51–78) y peso medio  $67,6 \pm 10,5$  Kg. Duración media del tratamiento:  $15,4 \pm 8,325$  días. Dializadores: TORAY 2.8, FX 80 y POLIFLUX 2.4, con membranas de polimetilmetacrilato, polisulfona y poliamida, respectivamente (todas ellas membranas sintéticas de alta ultrafiltración: coeficiente de ultrafiltración > 12 ml/h•mmHg). Las diálisis fueron programa-

das a días alternos. Velocidad de flujo: 350 mL/min para todos los casos. Duración media de la HD: 4 horas. % total de eliminación en la HD:  $40,59 \pm 8,97\%$  (Toray 2.8),  $64,750 \pm 16,87\%$  (FX 80) y  $71,45 \pm 19,04\%$  (Poliflux 2.4). Media de muestras valoradas: 20 muestras/paciente. Ke media:  $0,008537 \pm 0,003$  h<sup>-1</sup>.  $t_{1/2}$ : 81,55 h. AUC (24 h)/CIM media:  $482,314 \pm 148,017$  h. Media de dosis posteriores:  $14,706 \pm 3,5334$  mg/Kg (administrada en el último tramo de la HD a 10 mg/mL). No se observaron efectos adversos relevantes y la erradicación del agente causal de la infección tuvo lugar en el 100% de los casos.

**Conclusiones:** Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, la vancomicina se elimina en una importante proporción con las nuevas membranas sintéticas de alta ultrafiltración, lo que hace necesario la administración de dosis de mantenimiento de vancomicina en cada HD para garantizar el mantenimiento de niveles adecuados. 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 y de extracción simplificada de muestras de NP.

Conflicto de intereses: Ninguno.

### 334. Variación de niveles plasmáticos de tacrolimus en el cambio de Prograf® a Advagraf® en pacientes trasplantados hepáticos

M. Lumbreras Martín, M. Guerra Prado, R. Almendros Muñoz, M. Godoy Díez, G. Sánchez Antolín y S. Hernández Real  
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

**Objetivo:** Realizar un seguimiento de los niveles plasmáticos de tacrolimus alcanzados en pacientes trasplantados de hígado tras el cambio de especialidad de Prograf® a Advagraf®. Confirmar la variabilidad de un 10% en los niveles plasmáticos de tacrolimus entre ambas especialidades descrito en la bibliografía. Describir los resultados obtenidos y las intervenciones realizadas a la vista de los resultados.

**Método:** Análisis observacional prospectivo de 4 meses de duración entre el 1/01/08 y 30/04/08. Se seleccionan todos los pacientes con trasplante hepático con pauta posológica de Prograf® estable a los que se les cambia de especialidad a Advagraf® y se dispone de al menos una determinación analítica de tacrolimus realizada como mínimo 15 días después del cambio del tratamiento (asegura estado estacionario). Todas las determinaciones se realizan mediante la técnica de Micro Enzimo Inmuno Ensayo (MEIA) en el autoanalizador Abbot-IMX. Se define pauta posológica estable cuando no ha habido cambios en la dosificación de Prograf® al menos en las dos determinaciones previas. Se excluyen los pacientes en los que no se mantiene la misma dosis diaria de tacrolimus tras el cambio de especialidad y aquellos que no tienen una situación clínica estable. Se comparan para cada paciente los niveles plasmáticos antes y después del cambio de tratamiento a través de la prueba de correlación de Spearman. Se analiza si se han modificado las dosis diarias y la evolución clínica tras el cambio.

**Resultados:** De los 23 pacientes tratados con Prograf® que cambiaron a Advagraf®, se excluyen del análisis: 8 por no tener una pauta posológica estable de Prograf®, 2 por modificación de la dosis diaria en el cambio a Advagraf® y 2 por estar en una situación clínica inestable. De los 11 pacientes restantes de 8 disponemos de una determinación y de 3 de más de una tras el cambio a Advagraf®. Niveles plasmáticos en ng/mL (Último nivel de Prograf® / Primer nivel de Advagraf®): 3,9/2,2; 5,4/4,4; 10,3/8,5; 5,3/2,8; 6,9/2,7; 10,5/6,1; 8,9/5,3; 5,9/4,1; 3,1/3,8; 5,5/5,4; 2,3/1,5. El coeficiente de correlación de Spearman es de 0.764 ( $p = 0,006$ ). Se ha modificado la dosis en 2 de los 11 pacientes (uno aumenta la dosis y otro disminuye). Y clínicamente no ha habido modificación en ninguno de ellos.

**Conclusiones:** Se encuentran diferencias de niveles plasmáticos del 23,6%, superior al 10% descrito en la bibliografía, que implican un ajuste de dosis en 2 de los 11 pacientes. No se ha modificado el curso clínico del trasplante hepático a corto plazo.

Conflicto de intereses: Ninguno.

### 349. Intervención farmacéutica en la dosificación inicial de fármacos con estrecho margen terapéutico

L. Serrano de Lucas, V. Martínez Fernández, P. de La Cruz Murie y M.V. Calvo Hernández  
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

**Objetivo:** Identificar las oportunidades de actuación farmacéutica en la dosificación inicial de amikacina, gentamicina, vancomicina y digoxina me-

diente la valoración de los regímenes posológicos utilizados habitualmente en la prescripción hospitalaria.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de 15 días de duración en el que se recogieron diariamente los datos de los pacientes tratados con alguno de estos fármacos. Mediante ecuaciones poblacionales (programa PKS), se estimó para cada paciente la dosis necesaria para alcanzar concentraciones terapéuticas. Las concentraciones consideradas terapéuticas fueron: a) amikacina: concentración máxima de 60 µg/mL y mínima de 0,2 µg/mL, para un régimen con ampliación de intervalo, o máxima de 30 µg/mL y mínima de 2 µg/mL, para un régimen convencional; b) digoxina: concentración media de 1,5 ng/mL; c) gentamicina: concentración máxima de 9 µg/mL y mínima de 1,5 µg/mL; d) vancomicina: concentración máxima de 40 µg/mL y mínima de 10 µg/mL. Posteriormente se realizó un análisis de concordancia entre la dosis prescrita y la dosis aconsejada por el programa. Los pacientes se clasificaron en tres grupos: infradosificados, bien dosificados y sobredosificados, si la relación dosis prescrita/dosis recomendada poblacionalmente en 24 horas era inferior, igual o superior a 1, respectivamente. En el caso de los antibióticos, además, la infra o sobredosificación implicaba intervalos posológicos inadecuados para alcanzar concentraciones máximas y mínimas terapéuticas.

**Resultados:** Se han evaluado los regímenes de dosificación correspondientes a 142 pacientes, con un total de 150 tratamientos distribuidos de la siguiente forma: amikacina 21, digoxina 90, gentamicina 19 y vancomicina 20. Los valores medios (SD) de edad y creatinina sérica de los pacientes fueron 71 (16) años y 1,14 (0,84) mg/dL, respectivamente. Los tratamientos con amikacina estaban correctamente dosificados en el 24% de los casos, infradosificados en el 38% y sobredosificados en el 38%. Los valores respectivos para gentamicina fueron, 21%, 42% y 37%. Vancomicina se encontró correctamente dosificada en el 35% de los tratamientos, infradosificada en el 20% y sobredosificada en el 45%. Para digoxina los valores respectivos fueron 45%, 17% y 38%. Los resultados obtenidos se confirmaron mediante monitorización de las concentraciones séricas de los fármacos en el 24% de los casos. Como factores de riesgo para una inadecuada dosificación se han identificado la edad y el peso del paciente, insuficiencia renal y tratamiento concomitante con antiarrítmicos en el caso de digoxina. La consideración de estos factores y la utilización de ecuaciones poblacionales habrían evitado los errores de prescripción detectados para estos fármacos con estrecho margen terapéutico y elevado riesgo de toxicidad.

**Conclusiones:** En nuestro estudio la proporción de pacientes correctamente dosificados es baja, con un elevado porcentaje de pacientes expuestos a potenciales sobredosificaciones. Los tratamientos con fármacos de estrecho margen terapéutico ofrecen una excelente oportunidad para intervención farmacéutica en la dosificación inicial mediante métodos poblacionales. Conflicto de intereses: No existe.

### 381. Evaluación de la utilización de vancomicina en un hospital con monitorización farmacocinética

E. López Montero, M. Vázquez Hernández, K. Rivera Rodríguez, R. García Ramos, M.L. Pérez del Molino Bernal y M.E. Concheiro Nine  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad y seguridad de la vancomicina en pacientes sometidos a monitorización farmacocinética (MF) en comparación con aquellos sin este seguimiento.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo observacional de pacientes ingresados tratados con vancomicina intravenosa durante diciembre del 2007. Se incluyeron enfermos a tratamiento superior a un día, y se dividieron en dos grupos dependiendo de si experimentaron MF o no (grupo NMF). Los niveles plasmáticos se determinaron por inmunoanálisis de fluorescencia polarizada (TDX FLX Abbott). De la revisión de las historias clínicas se obtuvieron datos de edad, sexo, servicio, leucocitos, creatinina sérica, resultados microbiológicos, posología de vancomicina, concentraciones plasmáticas, tratamiento antibiótico asociado y/o posterior a la suspensión de vancomicina si procede. Los datos fueron analizados en hoja de cálculo Excel y programa SPSS v.13.0 para Windows.

**Resultados:** Se incluyeron 53 pacientes, 23 fueron monitorizados (edad media: 64,4) y 30 no lo fueron (edad media: 58,8). En el grupo MF un 60,8% necesitó ajuste de dosis (47,8% disminución y 13,1% aumento). La duración media del tratamiento fue de 14,7 días. Un 26,1% presentó síndrome febril, 17,4% infección de herida quirúrgica y 13% bacteriemia. Respecto a la microbiología, un 43,5% sufrió infecciones por cocos gram-positivos

(GP), 4,4% gram-negativos (GN), 34,8% infección mixta (GP+GN) y en 17,4% los cultivos fueron negativos. Se obtuvo la concentración mínima inhibitoria (CMI) en el 78%, en 8,7% (todos S. epidermidis) fue igual a 4. El 69,5% de pacientes fueron tratados simultáneamente con otros antibióticos activos frente a GN y anaerobios. Se alcanzó curación en 65,2%, de éstos 17,4% finalizaron su tratamiento con linezolid oral. Hubo ineffectividad en un 30,4% (13% tenían cultivos negativos, 4,4% eran GN y 8,7% con CMI > 4), en un paciente (4,3%) se retiró el tratamiento por toxicidad renal. No hubo ningún fallecimiento. En el grupo NMF el 83,3% fue tratado con 1 g/12 h, 6,6% con 1 g/24 h y 10% con 1,5 g/12 h. La duración media del tratamiento fue de 9,7 días. En cuanto al diagnóstico el 20,0% fueron infecciones neurológicas, 20,0% respiratorias y 13,3% de piel y tejidos blandos. El 33,3% presentó infecciones por cocos GP, 16,7% GN, 13,3% GP+GN, 33,3% con cultivos negativos y 3,3% sin análisis microbiológico. Un 86,7% de pacientes fueron tratados de forma concomitante con otros antibióticos. La resolución de los casos fue positiva (curación) en un 36,7%, de los cuales 3,3% finalizaron su tratamiento con linezolid oral. El tratamiento fue ineffectivo en un 46,7% y 16,7% fallecieron (antes de 7 días de tratamiento).

**Conclusiones:** El porcentaje de cultivos con microorganismos sensibles a vancomicina fue mayor en pacientes monitorizados, sin embargo el porcentaje de pacientes a tratamiento con vancomicina sin estar justificado (cultivos con microorganismo no sensible a vancomicina, cultivos negativos o ausencia de cultivos) fue mayor en pacientes no monitorizados. En la mayoría de los pacientes monitorizados fue necesario realizar ajuste posológico. La vancomicina mantiene su lugar en la terapia antiinfecciosa contra gram-positivos teniendo mejores resultados tanto en efectividad como en seguridad cuando se realiza una estrecha monitorización farmacocinética. Conflicto de intereses: No se declara conflicto de intereses.

### 383. Evaluación de la seguridad tras la aplicación de 2 intervalos terapéuticos en la individualización posológica de la vancomicina

J. González Valdivieso, B. Porta Oltra, M. Climente Martí, M.A. López-Montenegro y N.V. Jiménez Torres  
Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

**Objetivo:** Evaluar la seguridad de la aplicación de dos intervalos terapéuticos de vancomicina durante el proceso de monitorización farmacocinética de los pacientes.

**Material y métodos:** Tipo de estudio: retrospectivo, longitudinal y analítico. Criterios de inclusión: pacientes adultos en tratamiento con vancomicina en situación de equilibrio estacionario (más de 48 horas), ingresados en unidades de hospitalización no críticas, y con creatinina inicial menor a 2 mg/dL. Los pacientes se agruparon en función del intervalo terapéutico óptimo propuesto para la concentración plasmática valle (Cmin) durante la monitorización farmacocinética: grupo I (Cmin: 5-12 mcg/mL) y grupo II (Cmin: 10-15 mcg/mL). El cambio de intervalo terapéutico óptimo se realizó, de acuerdo con las recomendaciones actuales, en junio 2007 por consenso y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Periodo: diciembre-mayo 2007 (grupo I) y julio-enero 2008 (grupo II). Variables de estudio: sexo, edad, tratamiento nefrotóxico concurrente (anfotericina B, AINEs, aminoglucósidos, ciclosporina, tacrolimo, furosemida, cidofovir, y tenofovir), duración del tratamiento (días), dosis total día (gramos), valor de la Cmin (mcg/mL), y valor de la creatinina sérica (mg/dL). Se definió la toxicidad renal como un incremento en la creatinina sérica mayor o igual a 0,5mg/dL respecto al valor basal durante el tratamiento y hasta siete días tras finalizar éste. Análisis estadístico: prueba de t de Student-Fisher para comparar dos medias, y prueba de  $\chi^2$  para dos proporciones. Se utilizó el grado de significación p para evaluar las diferencias entre ambos grupos.

**Resultados:** El número de determinaciones de vancomicina en el grupo I y II fue de 156 y 151, para un total de 187 pacientes (grupo I: 101, grupo II: 86), con una media de edad de 65,9 años (grupo I) y 66,6 años (grupo II) (p: 0,423). El porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos nefrotóxicos concurrentes en el grupo I y II fue del 82% (IC 95%: 74%-90%) y del 87,1% (IC 95%: 80%-94%) (p: 0,346). El valor medio de la Cr inicial en el grupo I y II fue de 0,89mg/dL (IC 95%: 0,84-0,95) y de 0,91mg/dL (IC 95%: 0,84-0,98) (p: 0,790). La dosis total por día de tratamiento en el grupo I y II fue de 1,32g/día (IC 95%: 1,21-1,44) y de 1,63g/día (IC 95%: 1,51-1,76) (p: 0,000). El número de determinaciones con Cmin por debajo de 10mcg/mL fue superior en el grupo I (n: 74; 47,4%) frente al grupo II (n: 54; 35,8%) (p: 0,038). El número de determinaciones con Cmin superiores a 15mcg/mL fue similar en ambos grupos: grupo I (n: 40; 25,6%) y en el grupo II (n: 42; 27,8%) (p: 0,667). La proporción de pacientes con nefroto-

xicidad en el grupo I fue del 5,9% (n: 6) frente al 10,5% del grupo II (n: 9). La diferencia de proporciones obtenida fue del 4,52% (IC 95%: -3,42 a 12,47) (p: 0,256).

**Conclusiones:** La modificación del intervalo terapéutico definido para la concentración plasmática valle de vancomicina (de 5-12 mcg/mL a 10-15 mcg/mL) no incrementa significativamente el riesgo de nefrotoxicidad en los pacientes no críticos, y potencialmente aumenta la efectividad de las determinaciones al alcanzar significativamente un menor número de determinaciones por debajo del límite inferior actualmente propuesto.

Conflicto de intereses: Ninguno.

#### 420. Indicadores y estándares de práctica en farmacocinética clínica

M. González Navarro, B. Porta Oltra, N.V. Jiménez Torres

y M.A. López-Montenegro Soria

Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

**Objetivo:** Evaluar la calidad del proceso de monitorización farmacocinética clínica mediante el establecimiento de indicadores y estándares de práctica asistencial.

**Material y métodos:** Tipo de estudio: retrospectivo, observacional. Período: 5 años (2003-2007). Ámbito: pacientes en seguimiento farmacocinético clínico en las unidades de hospitalización, consultas externas y centros de especialidades del departamento de salud. El registro de las solicitudes se documentó en el aplicativo PkClin®.

**Variables:** número de pacientes en seguimiento, número de solicitudes, fármaco monitorizado y resultado analítico.

**Indicadores de resultado:** porcentaje de segundas y sucesivas monitorizaciones dentro del intervalo terapéutico (A) e incremento del porcentaje de segundas y sucesivas monitorizaciones dentro del intervalo terapéutico respecto a las primeras monitorizaciones (B). En función de los resultados obtenidos se estableció para cada indicador el estándar de práctica asistencial objetivo. La mejora continua de la calidad se evaluó para los indicadores mediante el cálculo del índice de efectividad comparada interanual del proceso a partir de la relación ro/rp, donde ro es el resultado obtenido cada año y rp es el planeado que corresponde a un incremento del 5% del resultado obtenido en el año anterior.

**Análisis estadístico:** descriptivo de frecuencias en variables categóricas y de medias en variables continuas, ambas con su intervalo de confianza 95% (IC95%).

**Resultados:** En el período de estudio el número medio de pacientes por año fue 2014,6 (IC 95%: 2013,0-2016,2) y el número medio de monitorizaciones por año de 6566 (IC 95%: 6559,3-6573,5).

Indicadores de resultado:

a) Indicador A (% e IC95%). 2003: 56,0 (54,6-57,5); 2004: 63,0 (61,5-64,5); 2005: 65,0 (63,6-66,3); 2006: 66,7 (65,5-68,0); 2007: 70,3 (69,2-71,4).

b) Indicador B (% e IC95%). 2003: 13,6 (10,3-16,9); 2004: 18,7 (15,2-22,0); 2005: 19,1 (15,8-22,4); 2006: 23,7 (20,6-26,8); 2007: 23,4 (20,3-26,5).

c) Los estándares de práctica establecidos fueron para indicador A del 65%, y para el indicador B del 15%.

La efectividad comparada interanual del proceso de monitorización fue para el indicador A de 2004/2003: 1,07 (1,03-1,11); 2005/2004: 0,98 (0,95-1,01); 2006/2005: 0,98 (0,95-1,01); 2007/2006: 1,00 (0,98-1,02), y para el indicador B de 2004/2003: 1,31 (1,24-1,45); 2005/2004: 0,97 (0,96-0,99); 2006/2005: 1,18 (1,14-1,24); 2007/2006: 0,94 (0,93-0,95).

**Conclusión:** El establecimiento de indicadores en el proceso de monitorización farmacocinética clínica permite conocer su aportación a la calidad asistencial, con un porcentaje global de monitorizaciones en seguimiento dentro del intervalo terapéutico del 64% y un incremento del 19% respecto a las iniciales, y establecer los estándares de práctica asistencial. Asimismo, se garantiza la mejora continua de la calidad de este proceso a través del incremento o continuidad del índice de efectividad comparada interanual.

Conflicto de intereses: Ninguno.

#### 421. Identificación de variables modificadoras de la cinética de eliminación de fenitoína

B. Porta Oltra, M. González Navarro, J.A. Marcos Rodríguez

y N.V. Jiménez Torres

Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

**Objetivo:** Identificar las variables modificadoras de la cinética no lineal del metabolismo de fenitoína en pacientes en tratamiento domiciliario crónico.

**Material y métodos:** Diseño: retrospectivo, observacional y analítico. Período:

5 años (2000-2007). Ámbito: pacientes en tratamiento crónico con fenitoína vía oral en seguimiento por la Unidad de Farmacocinética Clínica. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años cuya concentración plasmática se encontraba en situación de estado estacionario (7 días tras la última modificación posológica) y con al menos 5 monitorizaciones. Variables de estudio: edad, sexo, dosis diaria administrada y concentración plasmática obtenida (intervalo terapéutico: 5-15 mcg/mL). La recogida de esta información se obtuvo a través del aplicativo. La determinación de los niveles de fenitoína se realizó en plasma®PkClin mediante un ensayo de inmunofluorescencia polarizada específico para fenitoína y sus metabolitos (Abbott, AxSYM). Se estimó en el aplicativo Abbottbase®, de manera secuencial y para cada paciente, los valores de  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  de velocidad máxima de metabolismo (mg/día;  $V_{\text{max}}$ ) y de concentración plasmática a la cual la velocidad de metabolismo es la mitad de  $V_{\text{max}}$  (mg/L;  $K_m$ ), para los distintos tiempos de seguimiento. Posteriormente se calculó la media de estos parámetros para cada paciente y se realizó una comparación estadística de los resultados en función de las variables categóricas binarias edad (adultos: 18 a 65 años; ancianos: mayor de 65 años) y sexo. Análisis estadístico: cálculo de la media y los intervalos de confianza del 95% de las variables (IC95%) y prueba de significación t de Student-Fisher.

**Resultados:** En el período de estudio el número de monitorizaciones fue de 5.666 correspondientes a 1.911 pacientes. Se seleccionaron un total de 20 pacientes (11 hombres y 9 mujeres) con edad media de 58,7 años (mínimo: 21 y máximo: 87 años; 12 adultos y 8 ancianos). El número total de monitorizaciones fue de 100 con un 67% dentro del intervalo terapéutico (IC 95%: 57,8-76,2%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de  $V_{\text{max}}$  (p: 0,681) y  $K_m$  (p: 0,052) en función de la edad. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo para  $V_{\text{max}}$  (p: 0,013) y  $K_m$  (p: < 0,001) siendo el valor medio de  $V_{\text{max}}$  de 396,4 mg/día (IC 95%: 375,0-417,8 mg/día) para mujeres y de 344,6 mg/día (IC 95%: 326,8-362,4 mg/día) para hombres, y el de  $K_m$  de 4,63 mg/L (IC 95%: 4,45-4,81 mg/L) para mujeres y de 6,31 mg/L (IC95%: 5,97-6,65 mg/L) para hombres. La media de dosis diaria administrada fue 313,3 mg/día (IC 95%: 290,6-336,0 mg/día) en mujeres y 284,1 mg/día (IC 95%: 263,9-304,3 mg/día) en hombres (diferencia: 29,2 mg, IC 95%: -1,51 a 60,0 mg; p: 0,062) y el porcentaje de monitorizaciones dentro del intervalo terapéutico fue de 62,2% (IC95%: 48,0-76,4%) en mujeres y de 70,9% (IC 95%: 58,9-82,9%) en hombres (diferencia: -8,7%, IC 95%: -27,3 a 10,2%).

**Conclusión:** La variable sexo actúa como un factor modificador de la cinética no lineal de eliminación de fenitoína con una velocidad de metabolismo significativamente superior en mujeres que en hombres. Esta diferencia conlleva un incremento de 30 mg en la dosis total diaria de fenitoína en mujeres para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Conflicto de intereses: Ninguno.

#### 504. Optimización del informe farmacocinético a través de un sistema de prescripción electrónica

M. Gutiérrez García, E. López Lunar, O. Fernández Arenas

y F.J. Hidalgo Correas

Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

**Introducción:** Los sistemas de prescripción informatizada permiten realizar intervenciones farmacéuticas on line con mejora en la calidad asistencial, puesto que no sólo se reducen los errores de medicación asociados a la prescripción- dispensación-administración, sino también el riesgo para el paciente al agilizar el tiempo de comunicación entre médico- farmacéutico. **Objetivo:** Analizar el grado de aceptación y tiempo de respuesta de las intervenciones farmacocinéticas realizadas por el Servicio de Farmacia a través del programa de prescripción informatizada.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo que analiza las intervenciones farmacocinéticas recogidas en el programa de prescripción informatizada durante un período de seis meses. Estas se han clasificado en: Ajuste de dosis por insuficiencia renal; Notificación de corrección de pauta por niveles; Aconsejar cambio de tratamiento, Aviso de interacciones graves y Petición de niveles. Diariamente se realiza una monitorización por el farmacéutico de los pacientes ingresados a través del sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias, que cuenta con prescripción electrónica en el 93% de las 406 camas disponibles. Se seleccionan aquellos pacientes candidatos a monitorización farmacocinética y se registra cada informe como una intervención. Posteriormente se hace un seguimiento recogiendo la aceptación o no del cambio y el tiempo de respuesta (en horas).

**Resultados:** Desde Noviembre de 2007 hasta Abril de 2008 se han recopilado un total de 1206 intervenciones, de las cuales 115 pertenecen al área farmacocinética (9,53%), clasificadas en: 45 intervenciones de corrección de pauta por niveles (39%); 34 por petición de niveles (30%); 22 por interacciones graves (19,13%); 10 por ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal (9%); y 4 por cambio de tratamiento (3,5%). El grado de aceptación en cada grupo fue variable, siendo el de aviso por interacciones 14 (63,3%), notificación de corrección de pauta por niveles 23 (51%) y petición de niveles 18 (53%) de las más aceptadas. Los otros dos grupos tuvieron un alto grado de aceptación pero en relación, el número de intervenciones fue menor: ajuste de dosis 7 de 10 (70%) y cambio de tratamiento 1 de 4 (25%). Los tiempos de respuesta se dividieron en: 1-2 horas 30 (47,6%), 3-12 horas 4 (6,35%), 12-24 horas 15 (23,8%) y más de 24 horas 14 (22,2%). Los servicios clínicos al que más intervenciones se realizaron fue el de medicina interna 42 (36,5%) seguido por el servicio de neumología 5 (4,6%) y cirugía 3 (2,6%).

**Conclusiones:** Un 10% de las intervenciones realizadas son de tipo farmacocinética y de éstas la mayoría son por corrección de la pauta (39%) y solicitud de petición de niveles plasmáticos (30%). El mayor grado de aceptación en relación con el número de intervenciones realizadas fue por posibles interacciones entre los principios activos (63%). Aproximadamente el 50% de las intervenciones farmacocinéticas han sido aceptadas en un tiempo inferior a 2 horas, lo que ha supuesto reducir el riesgo del paciente ante un posible error de medicación. Con este procedimiento se ha conseguido optimizar el informe de farmacocinética, así como el tiempo de comunicación con el prescriptor.

Conflicto de intereses: Ninguno.

### 555. Influencia de distintas variables en el aclaramiento del valproico en pacientes adultos

A. Gascón, A. Aldaz, D. Heredia y J. Giráldez

*Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra.*

**Objetivos:** Analizar la influencia de distintas variables en el aclaramiento del ácido valproico y su posible repercusión en la dosificación del mismo.

**Material y métodos:** Se han analizado retrospectivamente las historias farmacocinéticas de 190 pacientes en tratamiento con ácido valproico, dependientes de los Departamentos de Neurología y Psiquiatría. Se han recogido datos antropométricos, farmacocinéticos y los relativos a la medicación. Las variables analizadas han sido la edad, el peso, el sexo, la forma de dosificación y la co-medición con fármacos inductores. En función de dichas variables se han establecido varias escalas de clasificación. Por edad: (18-30 años, 31-50 años, 51-70 años y mayores de 70 años); por peso (peso normal si el peso actual/peso ideal = 0,8 -1,3 u obesos si dicho cociente era superior a 1,3); por sexo (hombres y mujeres); y por forma de dosificación (comprimidos entéricos, solución o comprimidos "retard"). Los pacientes que se han considerado en tratamiento con inductores son aquellos que recibían carbamazepina, fenitofina, fenobarbital o primidona. El análisis farmacocinético se ha efectuado por metodología bayesiana a posteriori con el programa PKS de Abbott Lab. Para el análisis se dispuso de un total de 277 concentraciones basales. El análisis estadístico de los datos se ha llevado a cabo mediante el programa Statistica v. 6.0 (StatSoft, Inc).

**Resultados:** No se encontraron diferencias significativas entre las medias de los aclaramientos en los distintos grupos de edad siendo respectivamente de 0,706 L/h, 0,709 L/h, 0,767 L/h, 0,644 L/h en orden ascendente de los 4 grupos de edad descritos ( $p > 0,2$ ). Por grupos de peso se encontraron diferencias significativas entre los valores medios de aclaramiento que fueron de 0,698 L/h en pacientes de peso normal y 0,802 L/h en obesos ( $p = 0,0029$ ). Estas diferencias se mantuvieron aun cuando se expuso el aclaramiento en L/h/Kg o se controló la variable sexo. El aclaramiento en los varones (0,811 L/h) fue significativamente distinto ( $p < 0,001$ ) al de las mujeres (0,681 L/h), pero, al expresarlo en L/h/Kg desaparecieron las diferencias significativas (0,0106 L/h/Kg en hombres y 0,0104 L/h/Kg en mujeres ( $p = 0,647$ )). La forma de dosificación condiciona el valor de aclaramiento del valproico obteniéndose diferencias significativas entre las mismas ( $p < 0,001$ ) con valores de 0,00897 L/h/kg, 0,01263 L/h/Kg y 0,01002 L/h/Kg para las formas retard, solución y comprimido entérico, respectivamente. La administración concomitante de antiepilépticos inductores condiciona el aclaramiento del valproico observándose valores más elevados (0,013 L/h/Kg) si los reciben que si no es el caso (0,010 L/h/kg) siendo las diferencias significativas ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Se ha observado que tanto el peso, la forma de dosificación como la presencia de inductores son factores influyentes en el aclaramiento

del ácido valproico y, por tanto, deben considerarse al dosificar este fármaco, mientras que la edad no influye. Las diferencias observadas en razón al sexo con valores más elevados para los varones desaparecen cuando el aclaramiento se expresa normalizado en función del peso, por lo que las estas no son achacables al sexo sino al peso.

Conflicto de intereses: Ninguno.

### 564. Impacto de una alerta interactiva de prescripción de ácido valproico-meropenem en un sistema informatizado de prescripción médica

O. Fernández Arenas, M. Gutiérrez García, E. Lopez Lunar y F.J. Hidalgo Correas

*Severo Ochoa. Leganés. Madrid.*

**Introducción:** La administración concomitante de ácido valproico y meropenem provoca un importante descenso de las concentraciones plasmáticas del ácido de valproico desde niveles terapéuticos hasta niveles casi indetectables, lo que se traduce en un fracaso terapéutico con grave deterioro neurológico, por lo que se considera una interacción grave. Los pacientes hospitalizados tienen un riesgo incrementado de sufrir interacciones farmacológicas graves, por lo que los sistemas de prescripción electrónica asistida se muestran como una herramienta útil para alertar y prevenir al prescriptor de aquellas interacciones graves y evitar la administración concomitante de tales fármacos.

**Objetivo:** Evaluar la prescripción de ácido valproico y meropenem antes y después de implantar un sistema de alerta de la interacción de ambos fármacos el programa de prescripción electrónica del Hospital.

**Material y métodos:** El programa informático Hospiwin® alerta de las interacciones farmacológicas bien a petición de usuario y de forma retrospectiva (todo tipo de interacciones), bien como interacción interactiva de forma prospectiva en el momento de la prescripción (interacciones graves). En este caso se definió como una alerta de una interacción grave e interactiva. Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes ingresados en el hospital a los que pautaron concomitantemente ácido valproico y meropenem durante diez meses antes de establecer la alerta interactiva y seis meses después de la alerta. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en las Unidades de Hospitalización excepto UCI y Urgencias que no disponen de programa de prescripción electrónica. Para analizar el perfil farmacoterapéutico de los pacientes en tratamiento concomitante valproico-meropenem se empleó el mismo programa de prescripción electrónica y para obtener las concentraciones plasmáticas del fármaco y otros parámetros analíticos la aplicación informática Weblab®.

**Resultados:** Durante el período total de estudio desde Septiembre 2006 a Diciembre 2007 se ha registrado un total de 10 pacientes en los que se les ha prescrito la interacción, 8 pacientes (80%) durante el período de septiembre 2006 a julio 2007, anterior a la alerta, y 2 pacientes (20%) posterior a la alerta. En los 10 pacientes se observó una disminución de los niveles de ácido valproico desde  $59,26 \pm 6,84$  mg/L antes de la administración concomitante hasta niveles de  $12,32 \pm 4,35$  mg/L después de la administración concomitante. La prescripción concomitante de ambos fármacos después de instaurar una alerta de la interacción fue del 20%.

**Conclusiones:** En los pacientes del estudio las concentraciones plasmáticas disminuyeron desde  $59,26 \pm 6,84$  mg/L a  $12,32 \pm 4,35$  mg/L cuando se administran concomitantemente el ácido valproico con el meropenem. La prescripción concomitante de ambos fármacos disminuyó en un 75% después de instaurar una alerta interactiva de la interacción en el programa informático de prescripción electrónica. La prescripción de la interacción en 2 pacientes después de instaurar la alerta puede ser debido a la prescripción del tratamiento en papel (método alternativo existente en el Hospital en las prescripciones de urgencias).

Conflicto de intereses: Ninguno.

### 723. Evaluación del intercambio terapéutico de dos formas farmacéuticas orales de tacrolimus

L. Martínez Cercós, A. Moya Gil, M.R. Marqués Miñana, A. Escudero Jiménez, E. López-Briz y J.L. Poveda Andrés

*Hospital Universitario La Fe. Valencia.*

**Objetivo:** Evaluar el intercambio terapéutico entre dos formas farmacéuticas distintas orales de tacrolimus mediante la valoración de los niveles sanguíneos del fármaco.

**Material y métodos:** Estudio longitudinal prospectivo de tipo antes-después. El período de estudio comprendió entre enero-marzo de 2008. El cri-

terio de inclusión fue: pacientes trasplantados en tratamiento con tacrolimus a los que se les intercambió la presentación estándar (Prograf®) por una presentación de liberación prolongada (Advagraf®). Los datos se obtuvieron a partir de la Historia Clínica y bases de datos propias del Servicio de Farmacia. Las variables del estudio fueron: identificadores del paciente, tipo de trasplante, dosis de ambas presentaciones de tacrolimus, datos analíticos y las concentraciones sanguíneas de tacrolimus antes y después del intercambio farmacoterapéutico. Se tomó como referencia el intervalo terapéutico (IT) establecido ( $C_{min} = 5-15 \text{ ng/ml}$ ).

**Resultados:** Se estudió un total de 32 pacientes (2 niños y 30 adultos). La edad media de los pacientes fue de  $16,40 \pm 49,19$  años, siendo un 53% varones. El 87,5% estaban diagnosticados de trasplante renal, el 9,4% de trasplante de hígado y sólo un caso de trasplante de corazón. Los pacientes presentaban niveles de creatinina sérica antes del  $0,48 \text{ mg/dL}$  después  $\pm 0,41 \text{ mg/dL}$ , y de  $1,35 \pm$  cambio de presentación de  $1,27$  ( $p = 0,48$ ). Al 53% de los pacientes se les modificó la dosis diaria de tacrolimus al cambiarles de Prograf® a Advagraf®, incrementándose en el 52,94% de los  $1,09 \pm$  pacientes y reduciéndose en el 47,06%. Se incrementó la dosis en  $1,22 \text{ mg/día}$ , aumentando en un 24,84% los pacientes que presentaban niveles de  $0,92 \pm$  tacrolimus dentro del IT, mientras que con la disminución de dosis en  $1,19 \text{ mg/día}$ , se obtuvo niveles adecuados con la presentación estándar en el 62,50% de los pacientes y un 50% con la presentación de liberación prolongada. Las dosis diarias medias utilizadas para la presentación estándar y la de liberación  $2,20 \text{ mg/día} \pm 2,17$  y  $3,47 \pm$  prolongada fueron similares, siendo de  $3,42$  respectivamente ( $p = 0,93$ ). Del mismo modo, las concentraciones medias que se alcanzaron en sangre previo y posterior al cambio de presentación fueron de  $3,05 \text{ ng/mL}$  ( $p = 0,99$ ). Del 46,88% de los pacientes que no se les  $\pm 3,62$  y  $6,98 \pm 6,97$  modificó su dosis diaria con el cambio de presentación, todos trasplantados renales, se observó que el 80% y el 86,67% de los pacientes presentaban concentraciones dentro del intervalo terapéutico tomando Prograf® y Advagraf® respectivamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,63$ ) en la comparación de medias de los niveles del fármaco antes y después del intercambio ( $8,10 \pm 2,38 \text{ ng/mL}$  vs  $7,81 \pm 2,40 \text{ ng/mL}$ ).

**Conclusiones:** El intercambio terapéutico de tacrolimus en su presentación estándar por su presentación de liberación prolongada a la misma dosis no presentó, en nuestro estudio, diferencias estadísticamente significativas en los niveles sanguíneos del fármaco.

Conflicto de interés: No procede.

#### 746. Farmacocinética poblacional de atazanavir en pacientes VIH+ monitorizados

E. López Aspiroz, A.M. Mateos Diego, S. Cabrera Figueroa, M.P. Valverde Merino, M.J. García Sánchez y A. Domínguez-Gil Hurlé  
Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca.

**Objetivo:** Evaluar los parámetros farmacocinéticos medios de atazanavir (ATV) a partir de los datos de concentraciones obtenidos en un programa de monitorización de niveles plasmáticos en pacientes españoles VIH+. Estudiar la influencia de las características demográficas de los pacientes y de la presencia de ritonavir en la cinética de disposición de este fármaco.

**Material y métodos:** Durante un período de 2 años y medio se analizó un total de 143 concentraciones plasmáticas de ATV en 50 pacientes en tratamiento antirretroviral cuya terapia combinada incluía este fármaco. De ellos, 44 tomaban ritonavir como potenciador. Los criterios de inclusión fueron: infección por VIH confirmada, inicio de tratamiento con ATV al menos 3 meses antes de su inclusión en el estudio, adherencia al tratamiento superior al 80% y edad igual o superior a 18 años. Las muestras de sangre extraídas de manera rutinaria en las analíticas de control, fueron obtenidas en estado estacionario y usualmente a mitad de intervalo. Las concentraciones fueron determinadas cuantitativamente a través de una técnica validada de HPLC-UV. Con el fin de identificar posibles correlaciones entre los parámetros farmacocinéticos de ATV y las características demográficas y de tratamiento de los pacientes, se recogió también la siguiente información: sexo, edad, peso, altura, y esquema de tratamiento antirretroviral, incluido el ritonavir como potenciador. El análisis farmacocinético se realizó utilizando un modelo monocompartimental abierto con una constante de absorción y de eliminación de primer orden. Los parámetros farmacocinéticos estimados directamente con las especificaciones de este modelo fueron el aclaramiento oral (CL/F) y el volumen de distribución aparente (Vd/F). El análisis farmacocinético se realizó utilizando el software PKS® (Abbott Diagnostic) tanto para la estimación de parámetros farmacocinéticos indi-

duales a través de métodos bayesianos, como para obtener los parámetros de población con un método en dos etapas, utilizando en este último caso la opción Utilities.

**Resultados:** El CL/F y Vd/F de ATV en los pacientes que no recibieron  $0,277 \text{ L/Kg}$ , con variabilidades  $\pm 0,079 \text{ L/h/Kg}$  y  $1,230 \pm$  ritonavir ( $n = 6$ ) fue de  $0,197$  interindividuales de  $40,2$  y  $22,5\%$  respectivamente. Estos valores son similares a los encontrados en bibliografía. La presencia de ritonavir no influye sobre  $0,175 \text{ L/kg}$  y una variabilidad del  $\pm$  el Vd/F de ATV, presentando valores de  $1,250$  14%. No obstante, sí modifica significativamente el CL/F, con un valor estimado  $0,034 \text{ L/h/Kg}$  ( $CV = 34,7\%$ ), lo que se traduce en una prolongación de la  $\pm$  de  $0,097$  semivida de eliminación desde  $5,34$  a  $9,99$  horas. No se observó influencia de los parámetros demográficos edad, sexo y altura en ninguno de los parámetros farmacocinéticos en estudio.

**Conclusiones:** El peso afecta significativamente los valores del CL/F y Vd/F del ATV lo que se pone de manifiesto por la reducción de la variabilidad de estos parámetros cuando se expresan en función del peso. Se demuestra la influencia significativa de la presencia de ritonavir, conocido inhibidor enzimático potenciador del efecto de los antirretrovirales, sobre el CL/F de ATV, el cual se reduce en un 50% aproximadamente. Parámetros como edad, sexo o altura no influyen en la cinética de disposición de ATV. Conflicto de intereses: Ninguno.

#### 752. Utilidad de la monitorización de concentraciones plasmáticas en la individualización del tratamiento antirretroviral

S. Cabrera Figueroa, V. Martínez Fernández, E. López Aspiroz, M.P. Valverde Merino, M.J. García Sánchez y A. Domínguez-Gil Hurlé  
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

**Objetivos:** Estudiar la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) en nuestro medio y su ajuste a los márgenes terapéuticos propuestos en bibliografía. Adecuar las dosis de los antirretrovirales a los parámetros farmacocinéticos de cada paciente con el fin de obtener concentraciones plasmáticas que proporcionen la máxima eficacia con la mínima toxicidad posible.

**Material y métodos:** Durante 2 años y medio se determinaron las concentraciones plasmáticas de seis IP (atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) y dos ITINN (efavirenz y nevirapina) en los pacientes externos con tratamiento antirretroviral de un hospital de nivel terciario. El análisis cuantitativo de las concentraciones plasmáticas se realizó por HPLC-UV. Estos valores se utilizaron para estimar las concentraciones mínimas alcanzadas y los parámetros farmacocinéticos de cada paciente mediante el software farmacocinético PKS®. Para ello se implementaron en dicho programa en la opción "SETUP", los márgenes terapéuticos de cada antirretroviral y sus parámetros farmacocinéticos bibliográficos; realizándose el cálculo de las concentraciones mínimas mediante métodos bayesianos. La información farmacocinética fue entregada al médico en un impreso en el que también constaban: evolución clínica (linfocitos CD4+ y carga viral plasmática), parámetros bioquímicos relevantes, acontecimientos adversos por medicamentos (AAM), adherencia medida por dos métodos indirectos y medicación concomitante del paciente. Este análisis integral de la información permite concluir con un elevado grado de certeza la situación clínica del paciente. Cuando cada paciente dispuso de tres informes, se valoró su necesidad de ajuste posológico. Los ajustes consistieron en el incremento de la dosis de los antirretrovirales, con el fin de mejorar la evolución clínica; o en la reducción de dosis o la eliminación del potenciador si se pretendía disminuir la intensidad de los AAM del paciente.

**Resultados:** El número de pacientes monitorizados fue de 488, con un total de 2.016 determinaciones de concentraciones de estos fármacos. De ellas hubo que excluir 207 por no haberse hecho la recogida de las muestras según el protocolo establecido. Sólo el 42,8% de las concentraciones se encontraron dentro de los márgenes terapéuticos recomendados, mientras que el 57,2% restante presentaba valores fuera de dichos márgenes (37,1% supratrapéuticos y 20,1% infratrapéuticos). Se realizaron ajustes posológicos en 41 pacientes que incluyeron aumento de dosis ( $n = 12$ ), reducción de dosis ( $n = 16$ ) y eliminación del potenciador ( $n = 13$ ). Los fármacos en los cuales se realizaron dichos ajustes correspondieron a efavirenz, atazanavir, nevirapina, nelfinavir y lopinavir.

**Conclusiones:** Más de la mitad de los pacientes controlados presentaban concentraciones fuera de los márgenes terapéuticos establecidos, lo que puede estar condicionando la diferente respuesta clínica y la toxicidad

(aguda y crónica) de los antirretrovirales administrados. La medición de concentraciones plasmáticas y su posterior corrección mediante el ajuste de dosis es una herramienta útil para la individualización de los tratamientos antirretrovirales y su optimización, a través de una mejora en la respuesta clínica y una reducción de los AAM.

Conflicto de intereses: Ninguno.

### 753. Seguridad y eficacia de vancomicina en perfusión continua en infecciones donde la penetración del fármaco está comprometida

A. Gómez Sánchez, B. Tortajada Gotilla, I. Escudero Santos, M. Garrido Siles, J.L. Moreno Haro y V. Faus Felipe  
Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

**Objetivo:** Estudio retrospectivo de la seguridad y eficacia de vancomicina en perfusión continua, en infecciones donde el acceso del fármaco está disminuido (neumonía, endocarditis, infección de prótesis de rodilla, infección de herida) en un hospital comarcal de 350 camas.

**Materiales y métodos:** Vancomicina es un antibiótico glucopeptídico, cuya eficacia frente a bacterias Gram positivas aerobias y anaerobias depende del Área Bajo la Curva que las concentraciones plasmáticas describen por encima del valor de la CMI del microorganismo (AUC). Debido a que el acceso del fármaco en neumonía, meningitis, osteomielitis, endocarditis y heridas/abscesos está muy disminuido, se ha propuesto que la administración en perfusión continua podría permitir mantener niveles plasmáticos estables entre 20 y 25 mcg/ml, garantizando concentraciones por encima de la CMI en el foco de infección. Sin embargo el número de ensayos clínicos que evalúan esta opción terapéutica es escaso y no permiten determinar la eficacia y seguridad del tratamiento en la práctica habitual. A partir del registro de la base de datos de la unidad de farmacocinética se seleccionaron los pacientes con perfusión continua de vancomicina durante el periodo de julio/2007-abril/2008. En los pacientes seleccionados, se calculó el valor medio de la duración del tratamiento con vancomicina, los niveles plasmáticos medios y el valor mediano de creatinina al inicio y al final del tratamiento en perfusión continua. El grado de significación de las diferencias entre los valores de creatinina plasmática al inicio y al final de la perfusión se determinó mediante el test no paramétrico de Wilcoxon. Se describió la eficacia del tratamiento a través de la tasa de respuesta clínica en los pacientes en los que el tratamiento se prescribió de forma no empírica.

**Resultados:** El tratamiento en perfusión continua para las indicaciones descritas se utilizó en 7 pacientes, uno de ellos de forma empírica. La perfusión continua tuvo una duración media de 18,3 días (IC 95% -0,15-36,72). Los niveles plasmáticos medios durante este periodo fueron de 21 mcg/ml (IC 95% 14-29). Eficacia: 4 de los 6 pacientes con tratamiento no empírico presentaron una evolución favorable; 1 paciente falleció por causa de la infección y otro por un motivo distinto del infeccioso. La tasa de eficacia global en los pacientes seleccionados fue del 66,6%. Seguridad: los valores medianos de creatinina en los 7 pacientes en los que se utilizó, medidos al inicio y al final del tratamiento fueron, respectivamente, 0,73 y 0,45 mg/dl. El valor de la diferencia entre ambos valores según el test de Wilcoxon no mostró significación estadística.

**Conclusiones:** En nuestro centro, el tratamiento con vancomicina en perfusión continua en estas indicaciones presenta una eficacia clínica del 66,6%, con un perfil de seguridad óptimo. El número de pacientes limita la validez de los resultados obtenidos, aunque el estudio permite evaluar la práctica asistencial en situaciones de incertidumbre terapéutica.

Conflicto de intereses: Ninguno

### 774. Efectividad del tratamiento con carboxipeptidasa en intoxicación por metotrexato

A. Llombart Sorlí, M. Jiménez Heredia, F. Ferriols Lisart, M.T. Torrecilla Junyent, J. Ezquer Borrás y J. Magraner Gil  
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

**Objetivos:** La Carboxipeptidasa (CPDG2) es una enzima bacteriana recombinante que hidroliza MTX a metabolitos inactivos. Se pretende analizar la efectividad del tratamiento con Carboxipeptidasa en 2 casos de intoxicación por Metotrexato.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo. Para ello, en primer lugar se identificaron los pacientes a los que se les había solicitado alguna petición de carboxipeptidasa. Posteriormente se accedió a su historia farmacoterapéutica para valorar el seguimiento clínico y respuesta final al tra-

tamiento con CPDG2. Se revisaron las analíticas enviadas a la sección de Farmacocinética de niveles de Metotrexato de los pacientes y a través de la intranet se consultaron datos analíticos de interés (Creatinina). Los datos de concentración de MTX fueron registrados en  $\mu\text{Mol/L}$  y los tiempos de análisis se consideraron a partir del fin de la perfusión de MTX.

**Resultados:** El paciente 1, de 80 años de edad, diagnosticado de leucemia linfocítica aguda recibió una dosis de 1,5 g/m<sup>2</sup> de MTX. El primer control analítico fue a las 20 horas tras finalizar la perfusión de MTX, siendo su concentración de 12,53  $\mu\text{Mol/L}$ , con una Creatinina de 3mg/dl. El control de MTX de las 24 horas dio un valor de 9,17  $\mu\text{Mol/L}$  siendo el valor de referencia para iniciar el tratamiento con carboxipeptidasa en este punto de 5  $\mu\text{Mol/L}$ . Se recomendó iniciar tratamiento con CPDG2 previa suspensión del ácido fólico 2 horas previas a la administración de CPDG2 y 24 horas tras su administración. Se recomendó realizar el siguiente control de MTX 2 horas después de administrar la Carboxipeptidasa y posteriormente cada 6 horas. Una vez administrada la CPDG2 se observó una disminución importante en los niveles de MTX, obteniéndose una concentración de 2,26  $\mu\text{Mol/L}$ , consiguiendo disminuir considerablemente la semivida de eliminación del MTX. Sin embargo, a partir de este momento el paciente eliminó lentamente el MTX, administrándose medidas de rescate con folínico (1000 mg/m<sup>2</sup>), resinolectiramina (4 g/6 h), hidratación y alcalinización urinaria con bicarbonato hasta alcanzar concentraciones del orden de 0,1  $\mu\text{Mol/L}$ , concentraciones que se alcanzaron pasados 10 días del fin de la perfusión. La paciente 2, de 14 años de edad, diagnosticada de linfoma de células T recibió tratamiento con MTX 5 g/m<sup>2</sup>. A las 24 horas del fin de la perfusión la concentración de MTX fue de 4,45  $\mu\text{Mol/L}$  y a las 30 horas de 3,18  $\mu\text{Mol/L}$  con Creatinina de 0,7 mg/dl. Se le recomendaron medidas de rescate: folínico 1800 mg/24 h, resinolectiramina 4 g/6 h, hidratación y alcalinización urinaria hasta que se decidió administrar la carboxipeptidasa a las 58 horas del fin de la perfusión. La concentración de MTX disminuyó de 0,78  $\mu\text{Mol/L}$  a las 58 horas a 0,21  $\mu\text{Mol/L}$  a las 60 horas. A las 120 horas la paciente tenía una concentración de MTX de 0,07  $\mu\text{Mol/L}$ .

**Conclusión:** La carboxipeptidasa redujo rápidamente (en 2 horas) las concentraciones séricas de MTX; si la función renal se ve alterada debe administrarse en las 72 horas posteriores al fin de la perfusión. Ahora bien, los resultados analíticos pueden estar sobredimensionados debido a que en la técnica empleada (PKs) pueden haber interferencias de los metabolitos derivados de la actuación de la Carboxipeptidasa.

Conflicto de intereses: Ninguno.

### 791. Validación del modelo farmacocinético poblacional de paclitaxel para la personalización de su dosificación en pacientes con cáncer

R. Nalda Molina, M.J. Duart Duart, V. Escudero Ortiz, B. Valenzuela Jiménez, M. Sureda González y J.J. Pérez Ruixo  
Hospital San Jaime. Torrevieja. Alicante.

**Objetivo:** Evaluar la capacidad predictiva del modelo farmacocinético poblacional de paclitaxel para la personalización de su dosificación en pacientes oncológicos.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 25 pacientes oncológicos que recibieron paclitaxel intravenoso (duración perfusión: 1 h-24 h, dosis: 45-160 mg/m<sup>2</sup>). Se obtuvieron muestras plasmáticas a los 55 min del inicio de la perfusión y transcurridas 1,5, 4, 6, 18 y 24 horas desde el final de la perfusión del primer y segundo ciclo de quimioterapia y se analizaron mediante HPLC (técnica de Garg MB y Ackland SP modificada). El análisis farmacocinético se realizó mediante el modelo de Joerges M et al. La validación interna se realizó mediante 1) "posterior predictive check" 2) evaluación de la exactitud y precisión en la estimación de las concentraciones plasmáticas de paclitaxel a priori (primer ciclo) y a posteriori (segundo ciclo). Se realizó la estimación de los parámetros del modelo (NONMEM) para adaptarlo a la población de estudio y explorar la influencia de la superficie corporal, edad, sexo, bilirrubina y albúmina.

**Resultados:** Se obtuvieron 95 y 62 concentraciones plasmáticas del primer y segundo ciclo de quimioterapia, respectivamente. La exactitud y precisión a priori fue -39,0% (IC 95%: -45,2, -32,7) y 49,8%, respectivamente, y a posteriori fue -8,3 % (IC 95%: -4,1, 20,7) y 50,2%, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos fueron similares al modelo de Joerges, salvo la Km del proceso no lineal de distribución y el volumen de distribución del compartimento periférico profundo cuya diferencia era superior al 100%, y justifica el sesgo inherente a las concentraciones del primer ciclo. No se encontró ninguna asociación entre los parámetros farmacocinéticos y las covariables estudiadas.

**Conclusiones:** El modelo farmacocinético de Joerger infraestima las concentraciones de paclitaxel del primer ciclo, no obstante, la estimación bayesiana permite corregir este sesgo durante el segundo ciclo. La actualización del modelo ha permitido desarrollar un algoritmo bayesiano con suficiente exactitud y precisión para la personalización de la dosificación de paclitaxel en pacientes oncológicos.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### 798. Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de 5-fluorouracilo para la personalización de su dosificación en pacientes con cáncer

B. Valenzuela Jiménez, M.J. Duart Duart, V. Escudero Ortiz, R. Nalda Molina, J. Rebollo Liceaga y J.J. Pérez Ruixo  
*Hospital San Jaime. Torrevieja. Alicante.*

**Objetivo:** Desarrollar y validar internamente un modelo farmacocinético poblacional de 5-fluorouracilo y su capacidad predictiva mediante un algoritmo bayesiano.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 29 pacientes oncológicos y subsidiarios de recibir tratamiento con 5-fluorouracilo en perfusión intravenosa (duración: 24-120 h) a dosis comprendidas entre 575 y 2900 mg/m<sup>2</sup>. Se obtuvieron muestras de plasma a las 0,5, 1, 1,5 y 2 horas después del inicio de la infusión del primer y segundo ciclo de quimioterapia, y se analizaron mediante HPLC según la técnica propuesta por Zúfia L y col., y adaptada a las condiciones del laboratorio. El análisis farmacocinético poblacional se realizó mediante un modelo monocompartimental con eliminación lineal implementado en el software NONMEM. Se utilizó la técnica de "posterior predictive check" como validación interna y se evaluó la exactitud y precisión en la estimación de las concentraciones plasmáticas a posteriori (segundo ciclo).

**Resultados:** En base a 121 concentraciones plasmáticas, el volumen de distribución y el aclaramiento de 5-fluorouracilo estimados fueron 200 L y 397 L/h, y su variabilidad interindividual 137 % y 44,4 %, respectivamente. La exactitud y precisión en la estimación de las concentraciones plasmáticas a posteriori (N = 128) fue 7.9% (IC 95%: -4.5 – 20.30) y 58%, respectivamente.

**Conclusiones:** El modelo farmacocinético desarrollado es adecuado para describir las concentraciones plasmáticas de 5-fluorouracilo durante el primer ciclo de quimioterapia. Además la estimación bayesiana predice con adecuada exactitud y precisión las concentraciones plasmáticas en el segundo ciclo de quimioterapia. Por tanto, el algoritmo bayesiano desarrollado es útil para la personalización de la dosificación de 5-fluorouracilo en pacientes oncológicos.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

#### 802. Evaluación de los esquemas de impregnación digitalica en el servicio de urgencias de un hospital general

P. Más Serrano, M. Aparicio Cueva, L. Pascual Ramírez, A. Sánchez Spitman, J.M. Fernández-Cañadas y J.P. Ordovás Baines  
*Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.*

**Objetivo:** Valorar la adecuación los esquemas impregnación digitalica (ID) utilizados en el servicio de Urgencias – Unidad de Corta Estancia (UCE)

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo realizado entre junio de 2006 a marzo 2008, en el que se incluyeron todos los pacientes que recibieron ID en el servicio de Urgencias y a continuación fueron ingresados en la UCE. A partir del registro farmacocinético del servicio de farmacia se recogieron las siguientes variables al inicio de la ID: datos demográficos, diagnóstico principal e indicación de utilización de digoxina, dosis y duración de la ID (tiempo transcurrido desde el inicio de la ID hasta la última dosis administrada previa a la pauta de mantenimiento), frecuencia cardíaca y función renal. Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos en función del aclaramiento de creatinina (ClCr) calculado según la fórmula de Cockcroft Gault: ClCr < 60 mL/min (G1); ClCr 40-60 mL/min (G2); ClCr 20-40 mL/min (G3); ClCr < 20 mL/min (G4). Las concentraciones plasmáticas de digoxina se determinaron mediante el autoanalizador DimensionXpand® (Siemens®) y para el ajuste farmacocinético se utilizó el programa PKs (Abbott Lab). Los resultados se expresaron como media ± desviación estándar.

**Resultados:** Se incluyó a un total de 22 pacientes. La distribución de los pacientes en función del aclaramiento fue: G1 (n = 7), G2 (n = 5), G3 (n = 8)

y G4 (n = 2). Los valores medios de peso, talla y frecuencia cardíaca al ingreso fueron 68 ± 8 (50-85) kg, 163 ± 6 (150-175) cm y 127 ± 19 (95-170) l.p.m., respectivamente. La dosis media total recibida y duración de la impregnación por grupo fue: G1: 857 ± 197 mcg y 8,9 ± 7,1 horas; G2: 750 mcg y 9,6 ± 4,6 horas; G3: 656 ± 88 mcg y 7,6 ± 6,4 horas; G4: 625 ± 177 mcg y 3,0 ± 1,4 horas. Las concentraciones plasmáticas medias por grupo fueron: G1: 1,4 ± 0,6 ng/mL (0,7-2,1); G2: 1,3 ± 0,5 ng/mL (0,7-2,0); G3: 1,9 ± 1 ng/mL (0,3-3,6); G4: 1,9 ± 0,4 ng/mL (1,6-2,2). El inicio de la dosis de mantenimiento con digoxina se retrasó por suspensión de la ID en tres pacientes en el G1 (Cp media: 2,0 ± 0,1 (2,0-2,1) ng/mL), uno en el G2 (Cp: 2,0 ng/mL), 4 en el G3 (Cp media: 2,7 ± 0,7 (1,9-3,6) ng/mL) y uno en el G4 (Cp: 2,2 ng/mL). Un paciente en el G3 (Cp: 0,3 ng/mL) necesitó modificación del esquema de impregnación por concentración plasmática infraterapéutica. La duración media de estancia hospitalaria en los pacientes que requirieron suspensión o modificación del tratamiento fue superior a la de aquellos en los cuales no se modificó (4,3 ± 3,2 (1-12) días vs. 5,7 ± 5,1 (1-18) días, respectivamente).

**Conclusiones:** La amplia variabilidad farmacocinética y farmacodinámica de digoxina observada en los tratamientos de impregnación, que motivan un elevado porcentaje de suspensiones y modificaciones del tratamiento inicial, recomiendan la elaboración de un protocolo optimizado para cada grupo poblacional.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.

#### 808. Análisis farmacocinético de la pauta posológica inicial de vancomicina en una UCI pediátrica

L. Pascual Ramírez, M. Aparicio Cueva, P. Más Serrano, A. Sánchez Spitman, R. Reig Sainz y J.P. Ordovás Baines  
*Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.*

**Objetivo:** Validación farmacocinética de la pauta posológica inicial de vancomicina en pacientes ingresados en una UCI pediátrica.

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo de un año de duración (abril 2007-abril 2008). Se incluyeron todos los pacientes ingresados en la UCI pediátrica en tratamiento con vancomicina. La pauta posológica inicial de vancomicina utilizada se ajustó en función del foco de infección: SNC: 60 mg/kg/día (G1) y el resto de infecciones: 40 mg/kg/día (G2). A partir del registro farmacocinético del Servicio de Farmacia se recogieron las siguientes variables: datos demográficos, diagnóstico infeccioso, situación clínica al inicio del tratamiento (necesidad de ventilación mecánica y fármacos vasoactivos, y función renal), pauta posológica inicial de vancomicina, concentración plasmática valle (muestra extraída justo antes de la siguiente dosis) en estado estacionario (Cpss), modificación y motivo de la dosis inicial de vancomicina y duración del ingreso en UCI pediátrica. Se definieron las concentraciones plasmáticas valle objetivo en estado estacionario entre 10-20 mg/L para infecciones localizadas en SNC y entre 5-10mg/L para el resto de infecciones. Las concentraciones plasmáticas se determinaron mediante el autoanalizador Axyn® (Abbott®) y la realización del ajuste farmacocinético se realizó utilizando el programa PKS® (Abbott®). Los resultados se han expresado como media ± desviación estándar (ámbito).

**Resultados:** Se incluyó a un total de 16 pacientes (6 niños y 10 niñas). La mediana de edad fue de un año y cinco meses (1 mes–12 años), con un peso medio de 14,4 ± 11,4 (3,3-43) kg y una talla media de 87 ± 32 (49-150) cm. En el 44% de los pacientes (n = 7) el foco de la infección se localizó a nivel del SNC. Al inicio del tratamiento con vancomicina el 63% de los pacientes (n=10) necesitaban ventilación mecánica y dos pacientes soporte con fármacos vasoactivos. El aclaramiento de creatinina medio fue de 5,7 ± 1,5 (3,4-9,2) mL/min/kg. La dosis media inicial de vancomicina y la Cpss en los dos grupos analizados fueron: G1 dosis: 58,9 ± 7,4 (48,5-66,0) mg/kg/día, Cpss: 8,2 ± 8,7 (1,0-23,3) mg/L; y en el G2 dosis: 46,2 ± 8,9 (28,0-55,8) mg/kg/día, Cpss: 5,5 ± 3,1 (2,3-11,4) mg/L. El 88% de los pacientes en tratamiento con vancomicina necesitaron modificación de la pauta posológica inicial. Todos los pacientes del G1, cuatro por Cpss infraterapéuticas (Cpss: 4,4 ± 2,5 (1,0-6,9) mg/L) y dos por Cpss superiores al intervalo terapéutico (Cpss: 25,6 ± 3,3 (23,3-27,9) mg/L); y ocho pacientes en el G2 por Cpss infraterapéuticas (Cpss: 4,8 ± 2,6 (2,3-9,3) mg/L). La duración media de estancia en UCI pediátrica en los pacientes que requirieron suspensión o modificación del tratamiento fue superior que el grupo de pacientes en los que no se modificó (19,1 ± 18,2 (2-73) días (n = 14) vs. 14,5 ± 6,4 (10-19) días (n = 2)).

**Conclusiones:** El alto porcentaje de pacientes que necesitan una modificación de pauta posológica hace recomendable una modificación del protocolo de dosificación inicial de vancomicina. Dada la amplia variabilidad far-

macrocínética observada en estos pacientes y la gravedad de las infecciones que requieren el ingreso en UCI pediátrica, es necesaria una monitorización farmacocinética extensiva y temprana con el objetivo de alcanzar concentraciones plasmáticas que resulten eficaces lo antes posible.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

### 813. Farmacocinética y farmacogenómica de irinotecan en pacientes con cáncer

B. Valenzuela Jiménez, R. Nalda Molina, R. González Manzano, E.M. Martínez Navarro, J. Rebollo Liceaga y J.J. Pérez Ruixo  
*Hospital San Jaime. Torrevieja. Alicante.*

**Objetivos:** Validar internamente un modelo farmacocinético poblacional de irinotecan y sus metabolitos principales (SN38 y SN38G) y correlacionar el aclaramiento de SN38 a SN38G con los diferentes fenotipos de los enzimas metabolizadores UGT1A1, UGT1A7 y UGT1A9.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 11 pacientes oncológicos y subsidiarios de recibir tratamiento con irinotecan en perfusión intravenosa de una hora de duración, a dosis comprendidas entre 100 y 150 mg/m<sup>2</sup>. Se obtuvieron muestras plasmáticas a las 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 24 y 48 horas después del inicio de la infusión del primer ciclo de quimioterapia, y se analizaron mediante HPLC según la técnica propuesta por Zúñiga L y col., adaptada a las condiciones del laboratorio. El análisis farmacocinético se realizó mediante el modelo propuesto por Xie R y col., implementado en el software NONMEM. Se utilizó la técnica de "posterior predictive check" como validación interna. La determinación del fenotipo de los enzimas UGT1A1, UGT1A7 y UGT1A9 se realizó mediante secuenciación del DNA.

**Resultados:** En base a 248 concentraciones plasmáticas de irinotecan, de SN38 y de SN38G, respectivamente, se ha validado internamente el modelo farmacocinético de Xie R y col., dado que las concentraciones plasmáticas determinadas experimentalmente se encuentran dentro del intervalo de predicción poblacional del 95%. La regresión lineal realizada entre el aclaramiento de SN38 a SN38G con los fenotipos de cada uno de los enzimas metabolizadores no ha detectado diferencias estadísticamente para ninguno de los tres enzimas.

**Conclusiones:** El modelo de la literatura es adecuado para describir las concentraciones plasmáticas de irinotecan y sus metabolitos durante el primer ciclo de quimioterapia en la población de pacientes estudiada. Sin embargo, el número de pacientes resulta ser insuficiente para alcanzar potencia estadística en la correlación, si bien es cierto que existe una tendencia de forma que aquellos pacientes que presentan fenotipo adverso para dichos enzimas son aquellos en los que el valor del aclaramiento de SN38 a SN38G es menor. Este análisis interno de datos se extenderá en el futuro a nuevos pacientes que sean subsidiarios de recibir tratamiento quimioterápico con irinotecan.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### 814. Desarrollo y validación de un método de cromatografía líquida de alta resolución para la determinación de pseudouridina en orina. Posible marcador en el diagnóstico precoz y control de la terapia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

M.A. Cabanes Mariscal, P. Montenegro Álvarez de Tejera, G. Chamorro Merino, P. Sánchez López, P. Álvarez Herranz y P. Prats Oliván  
*Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid.*

**Objetivos:** El ánimo del estudio es evaluar la utilización de la pseudouridina como marcador endógeno en el diagnóstico precoz, progresión y monitorización de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Hemos desarrollado un método rápido, simple, sensitivo y directo para la determinación simultánea de pseudouridina y creatinina en orina, mediante la cromatografía líquida de alta resolución de par iónico, en fase reversa. Nuestro hospital desarrolla el proyecto de investigación: "Estudio del catabolismo muscular en la EPOC", solicitándose a nuestro Servicio, la puesta a punto de esta técnica y nuestra incorporación en dicho proyecto. Actualmente, no existe un marcador ideal para el diagnóstico temprano y monitorización de EPOC. La prevalencia del EPOC se sitúa en el 10% de la población y se prevé que siga aumentando. La afectación muscular puede aparecer en sus periodos iniciales de forma silente, sin afectaciones funcionales o antropométricas evidenciables con los test evaluadores admitidos como usuales, como el test de la marcha y el índice de masa corporal. En los pacientes con EPOC, existe pérdida de masa libre de grasa, alteración en la composición muscular, inflamación sistémica y un progresivo agravamiento de la enfermedad pulmonar, por lo que los marcadores urinarios del cata-

bolismo celular de proteínas, como la pseudouridina (PSU), están elevados.

**Material y métodos:** Las muestras de orina se diluyen 10-40 veces con fase móvil, se filtran y se cargan directamente en la columna. La separación y cuantificación se consigue usando una columna C18. La fase móvil está constituida por un tampón fosfato 0,01 M (Ph = 6,1) conteniendo 2,5 mmol de ácido octanosulfónico como agente de par iónico. Detección UV a 250 nm. Flujo 1ml/min. Temperatura 20 °C. La validación del método, incluida la integridad de las diluciones, ha sido determinada de acuerdo a las recomendaciones de la ICH Q2B. El análisis de los datos obtenidos se realiza con el paquete estadístico SPSS (SPSS, Chicago IL), versión 12.0. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Bajo las condiciones descritas los tiempos de retención fueron 4,8 minutos para pseudouridina y 10,56 min para creatinina. Las curvas de calibración fueron lineales en los rangos de 0,23-22,5 y 11,45-1100 nmol/ml ( $r^2 = 0,99$ ,  $r^2 = 0,998$ ) respectivamente. LOQ menores de 0,0035 y 0,1718 nmol. La repetibilidad del método es satisfactoria con CV de 0,67-2,39%, al igual que la precisión intermedia con CV de 3,4-7,16%. En cuanto a la exactitud, las recuperaciones fueron superiores al 89,80%.

**Conclusión:** El método ha demostrado ser simple, exacto, preciso y es el utilizado en nuestro laboratorio para la determinación del índice pseudouridina/creatinina. La detección precoz de posibles cambios en la excreción de pseudouridina, nos ayudaría a detectar de forma fácil y con reducido coste, la aparición de disfunción metabólica muscular en consulta. También sería de utilidad para evaluar la eficacia del tratamiento, diagnóstico y prevención. Conflicto de intereses: No existe.

### 815. Validación de un nomograma de dosificación de vancomicina en una unidad de neonatología

M. Aparicio Cueva, P. Más Serrano, I. Gascón Ros, P. Pastor Cerdán, R. García Martínez y J.P. Ordovás Baines  
*Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.*

**Objetivo:** Validación farmacocinética de un nomograma de dosificación de vancomicina en una Unidad de Neonatología (UN).

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de 18 meses de duración (septiembre 2006 – marzo 2008). Se incluyeron todos los pacientes en tratamiento con vancomicina ingresados en la UN de un Hospital General y diagnosticados de sepsis neonatal. Se utilizó un nomograma de dosificación de vancomicina basado en EPM (edad postmenstrual, equivalente a edad gestacional + edad postnatal), EP (edad postnatal equivale a días de vida) y peso corporal. Los grupos de dosificación fueron: EPM  $\leq 29$  semanas con EP 0-14 días, 10 mg/kg/18 h (G1) y con EP  $> 14$  días, 10 mg/kg/12 h (G2); EPM 30-36 semanas con EP 0-14 días, 10 mg/kg/12 h (G3) y con EP  $> 14$  días, 10 mg/kg/8 h (G4); EPM 37-44 semanas con EP 0-7 días, 10 mg/kg/12 h (G5) y EP  $> 7$  días con 10mg/kg/8h (G6). La dosis de vancomicina se administró en 60 minutos. A partir del registro farmacocinético del Servicio de Farmacia se recogieron las siguientes variables al inicio de vancomicina: datos demográficos, diagnóstico infeccioso, resultado de cultivos microbiológicos, dosis y horarios de administración, función renal, concentración plasmática estimada para estado estacionario y la necesidad de modificación de pauta posológica. Las concentraciones plasmáticas de vancomicina se determinaron mediante el autoanalizador Axym® (Abbott®) y para el ajuste farmacocinético se utilizó el programa PKs (Abbott Lab). La concentración plasmática objetivo valle en estado estacionario se estableció en 4-8 x CMI del microorganismo responsable de la infección, y en aquellos pacientes que no se disponía de cultivo, 5-10 mg/L. Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

**Resultados:** Se incluyó a un total de 53 pacientes, que presentaron al inicio del tratamiento; EP de  $25 \pm 25$  días, EPM de  $34 \pm 5$  semanas, peso  $1,7 \pm 0,9$  kg aclaramiento de creatinina de  $2,5 \pm 1,5$  mL/min/kg. La dosis de vancomicina inicial que recibieron fue de  $10,1 \pm 1,2$  mg/kg/día. El 66% de los pacientes ( $n = 35$ ) necesitaron ajuste posológico posterior, el 51% ( $n = 27$ ) por infradosificación y el 15% ( $n = 8$ ) por sobredosificación. La distribución de modificación de pauta posológica por grupos fue la siguiente: G1 ( $n = 4$ ), tres pacientes infradosificados (Cpss media:  $6,6 \pm 3,3$  mg/L); G2 ( $n = 6$ ), dos pacientes infradosificados (Cpss media:  $4,5 \pm 1,5$  mg/L) y dos pacientes sobredosificados (Cpss media:  $23,8 \pm 21,1$  mg/L); G3 ( $n = 16$ ), ocho pacientes infradosificados (Cpss media:  $6,4 \pm 2,0$  mg/L) y un paciente sobredosificado (Cpss: 10,53 mg/L); G4 ( $n = 10$ ), siete pacientes infradosificados (Cpss media:  $5,7 \pm 1,8$  mg/L) y un paciente sobredosificado (Cpss: 15,0 mg/L); G5 ( $n = 3$ ), un paciente infradosificado (Cpss media: 2,8 mg/L) y un paciente sobredosificado (Cpss: 13,8 mg/L); G6 ( $n = 13$ ), ocho pacientes

infradosificados (Cpss media:  $4,6 \pm 1,7$  mg/L) y un paciente sobredosificado (Cpss: 11,9 mg/L).

**Conclusión:** Los resultados de este estudio demuestran que a pesar de la utilización de un nomograma estratificado por EPM es necesario modificar la pauta posológica inicial en el 66% de los pacientes. Estos datos sugieren la necesidad de búsqueda de nuevos nomogramas que incorporen otras variables que permitan dosificar poblacionalmente de forma óptima a este grupo de población.

Conflicto de intereses: Ninguno.

#### 816. Optimización de la dosis de carboplatino utilizando un modelo farmacocinético farmacodinámico

F.J. Rodríguez Lucena, E. Bonet Estruch, B. Porta Oltra, J.A. Monteiro, N.V. Jiménez Torres y M. Merino Sanjuán  
Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

**Objetivo:** Optimizar la seguridad de la farmacoterapia a través de la aplicación de un modelo farmacocinético y farmacodinámico (PKPD) de carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

**Material y métodos:** Tipo de estudio: observacional, retrospectivo y analítico. Periodo: enero 2006-noviembre 2007. Criterios de inclusión: pacientes de sexo masculino diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico avanzado, sin tratamiento quimioterápico previo, tratados con carboplatino (CbPt) para AUC objetivo entre 4 y 5  $\text{mg}^*\text{min/mL}$ , día 1 y gemcitabina ( $1.250 \text{ mg/m}^2$ ) días 1 y 8. Variables: edad (años), P (kg), superficie corporal ( $\text{m}^2$ ), dosis administrada (mg), nivel de plaquetas basales y tras el primer ciclo de tratamiento ( $\times 10^9/\text{L}$ ). Los pares de valores concentración plasmática tiempo de CbPt se ajustaron a un modelo farmacocinético poblacional bicompartimental (NONMEM v 5.0), para obtener el modelo de aclaramiento individual de carboplatino (CICbPt) basado en la edad de los pacientes como variable predictora del mismo. El valor del CICbPt estimado se integró al modelo farmacodinámico de Egorin (1) para el cálculo de dosis individual de CbPt en función de la toxicidad máxima aceptable cuantificada por la reducción de plaquetas esperable en el paciente; en este estudio se fijó como criterio de seguridad del tratamiento una reducción máxima del 25% en el recuento de plaquetas (nadir de seguridad). Las dosis estimadas con el modelo PKPD predefinido con los criterios anteriores y las dosis reales administradas al paciente basadas en la fórmula de Calvert (estándar de práctica), se compararon a efectos de validación del modelo PKPD.

**Resultados:** Sobre una población de 26 pacientes de sexo masculino con una media de edad de 68 años (mínimo: 44; máximo: 81 años) se identificaron, respecto al parámetro dosis, tres subpoblaciones:

a) Pacientes que han recibido una dosis superior a la dosis individual limitante de toxicidad: en 20/26 pacientes la dosis estimada fue un 27,1% inferior (IC 95%: 26,9 a 27,3%) a la administrada.

b) Pacientes que han recibido una dosis equivalente a la dosis individual limitante de toxicidad (banda de dosis  $\pm 5\%$ ): en 4/26 pacientes la dosis estimada fue un 1,23% superior (IC 95%: 1,1 a 1,4%) a la administrada.

c) Pacientes que han recibido una dosis inferior a la dosis individual limitante de toxicidad: en 2/26 pacientes la dosis estimada fue un 19,12% superior (IC95%: 18,8 a 19,5 %) a la administrada.

**Conclusiones:** El cálculo individualizado de la dosis de carboplatino con el modelo farmacocinético farmacodinámico aplicado, evidencia que más del 75% de los pacientes reciben dosis superiores a las estimadas para una reducción del nadir de plaquetas hasta el 25% del valor basal del paciente; este resultado debe ser validado prospectivamente para establecer su alcance en la mejora de la seguridad en el tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

(1) Egorin MJ, Van Echo, DA, Tipping SJ, Olman EA, Whitacre MY, Thompson BW, and Aisner J. Pharmacokinetics and dosage reduction of c/s-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum in patients with impaired renal function. Cancer Res. 1984;44:5432-8.

Conflicto de intereses: Ninguno.

#### 846. Evaluación de una intervención farmacéutica en el seguimiento de la terapia con litio

N. Sala Vilajosana, J. Pastor Cano, M.D. Najera Pérez, V. Collados Arroyo, M. Llopis Fernández y I. Sanchez Quiles  
Hospital General Universitario Jose María Morales Meseguer. Murcia.

**Objetivo:** El servicio de farmacia se encarga de la monitorización farmacocinética en colaboración con el servicio de análisis clínicos. A partir del re-

sultado analítico obtenido en el servicio de análisis y de los datos del paciente así como de su tratamiento obtenidos de la petición médica, el servicio de farmacia elabora el informe farmacocinético. Se plantea el objetivo de mejorar el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes tratados con litio, a través de un ciclo de mejora, que contempla la información al médico de una serie de parámetros a monitorizar, entre los que se encuentran los valores analíticos de función renal, hepática, tiroidea, electrolitos y fórmula leucocitaria.

**Material y método:** Se realizó una recogida de datos farmacocinéticos y analíticos de los pacientes que se monitorizaron en el servicio de farmacia durante un periodo de tres meses. Seguidamente, se diseñó un folleto informativo que incluye información del fármaco (farmacocinética, esquema terapéutico, toxicidad), problemas relacionados con los medicamentos y los valores analíticos indicados para el correcto seguimiento de la función renal: creatinina, urato; electrolitos: sodio y potasio; función hepática: alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltransferasa (GGT); indicador de función tiroidea: tiroxina (TSH); fórmula leucocitaria. Esta información se divulgó a los diferentes centros de salud dependencia del hospital. Finalmente, se re-evaluó los datos farmacocinéticos y analíticos obtenidos en los dos meses siguientes a la intervención farmacéutica. El análisis estadístico se realizó con el SPSS®, comparando los resultados con el test "p" para un intervalo de confianza del 95%

**Resultados:** Tras el análisis estadístico, se observa una diferencia significativa entre la primera y la segunda fase de la recogida de datos. Desglosando según el tipo de analítica, la petición acerca de la función renal aumenta en un 20% ( $p < 0,05$ ) observando el mismo ascenso en el campo de los electrolitos. La importancia de éstos recae en que el litio se elimina vía renal y sodio y potasio están relacionados con la toxicidad del fármaco. La media en las solicitudes para el perfil hepático incrementó en un 15%, siendo AST el único de los parámetros cuya petición no ha aumentado de modo significativo ( $p = 0,112$ ). La demanda de la fórmula leucocitaria ha pasado de un 71% a un 85% ( $p < 0,05$ ). El objetivo es observar la posible aparición de leucocitosis como efecto adverso. Por último, la petición de TSH ha aumentado hasta en un 26% con un valor  $p = 0,002$ . Este parámetro es relevante en cuanto que su síntesis puede estar inhibida por el litio produciendo hipotiroidismo.

**Conclusiones:** La información diseñada y difundida, en relación a la monitorización de litio ha contribuido a aumentar el número de pacientes a los que se les monitorizan los parámetros analíticos necesarios, favoreciendo un mejor control del fármaco. La buena aceptación lleva a valorar la ampliación de la acción en el área de farmacocinética a los diferentes fármacos en que se realiza informe.

Conflicto de intereses: Ninguno.

#### 854. Adecuación de los regímenes posológicos de vancomicina a los nuevos márgenes terapéuticos

J. Sáez de la Fuente, M.V. Calvo, A. Moreno, J. Martínez, E. González y A. Domínguez-Gil  
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

**Objetivo:** En los últimos años el margen terapéutico para las concentraciones mínimas (Cmin) de vancomicina se ha incrementado hasta 20-25 mg/L en meningitis, sepsis o endocarditis, con potencial riesgo de toxicidad. El objetivo del estudio es evaluar desde el punto de vista farmacocinético los regímenes posológicos de vancomicina necesarios para alcanzar las Cmin consideradas terapéuticas en la actualidad.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de todos los pacientes monitorizados durante un periodo de 16 meses, de los cuales se disponía de al menos 2 datos de Cmin de vancomicina, excluyendo aquellos sometidos a técnicas de depuración extracorpórea. El antibiótico se determinó mediante FPIA (AXYM). Se individualizaron los parámetros farmacocinéticos de vancomicina mediante regresión bayesiana, programa PKS, simulando los regímenes posológicos necesarios para alcanzar Cmin de 25 mg/L y Cmax de 45 mg/L en perfusión intermitente y se comparó con la dosis necesaria para alcanzar una concentración media (Css) de 25 mg/L en perfusión continua. El análisis de los datos se realizó mediante el programa SPSS® utilizando la prueba t para muestras relacionadas.

**Resultados:** Se incluyó a 131 pacientes (54 mujeres / 77 hombres), con un total de 411 datos de concentración sérica de vancomicina. La edad media (rango) fue de 65 (18-93) años y el peso 68 (35-140) Kg. Los diagnósticos fueron: bacteriemia asociada a catéter 19 pacientes (14,5%), endocarditis

22 (16,8%), enfermedades hematológicas 24 (18,3%), meningitis 18 (13,7%), neumonía 23 (17,6%) y sepsis 25 (19,1%). Clasificados por el aclaramiento de creatinina (ClCr), los pacientes se distribuyeron en tres grupos: 1.-ClCr < 30 ml/h (23 pacientes); 2.- ClCr 30-70 ml/h (67 pacientes); 3.- ClCr > 71 ml/h (41 pacientes). El aclaramiento de vancomicina fue de  $1,03 \pm 0,37$  L/h,  $2,48 \pm 1,12$  L/h y  $5,09 \pm 5,26$  L/h en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Los respectivos valores de volumen de distribución fueron  $52,72 \pm 16,16$  L,  $49,55 \pm 13,47$  L y  $49,15 \pm 14,17$  L. La dosis media (mg/24 horas) y el número de administraciones/día necesarias para alcanzar C<sub>min</sub>-C<sub>max</sub> de 25-45 mg/L, fue de 754 (IC 95% 628-879) y 1,3 (IC 95% 1,0- 1,6) para el grupo 1, 1899 (IC 95% 1667-2129) y 2,9 (IC 95% 2,6-3,2) para el grupo 2 y 3688 (IC 95% 3123-4253) y 4,8 (IC 95% 4,2 -5,5 ) para el grupo 3. En el caso de una perfusión continua de 24 horas, las dosis diaria (mg) necesaria para alcanzar C<sub>ss</sub> de 25 mg/L fue de 617 (IC 95% 520-714), 1496 (IC 95% 1325-1667) y 2678 (IC 95% 2340-3017) para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. El incremento de la dosis (mg/24 h) necesaria para una perfusión intermitente con relación a una perfusión continua es de 136 (IC95% 106-166 p < 0,001), 402 (IC 95% 338-466 p < 0,001) y 1009 (IC 95% 757-1261 p < 0,001) en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.

**Conclusiones:** En pacientes con función renal normal, para alcanzar concentraciones elevadas se necesitan dosis muy grandes e intervalos cortos, con gran riesgo de toxicidad. En estos casos una perfusión continua puede ser el método más seguro y adecuado.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.