

FARMACOCINÉTICA/FARMACOGENÉTICA

459. EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE VANCOMICINA EN PERFUSIÓN CONTINUA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

J. Ruiz Ramos, P. Marrero Álvarez, L. Martínez Cercós, S. Valero García, M.R. Marqués Miñana y J.L. Poveda Andrés

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Objetivos: Valorar la efectividad y la aparición de efectos adversos tras la administración de vancomicina en perfusión continua en pacientes pediátricos.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se estudiaron pacientes pediátricos tratados con vancomicina en perfusión continua y monitorizados en el servicio de farmacia del Hospital La Fe en el periodo 2007-2011. Se recogieron los datos antropométricos, analíticos, clínicos y microbiológicos de cada paciente. Se determinaron los niveles plasmáticos de vancomicina a través de la técnica de inmunoensayo de polarización fluorescente (Axsym®). La efectividad se definió en cada paciente como resolución del cuadro clínico (cultivos negativos y número de leucocitos dentro del rango habitual ($5-15 \times 10^9/\mu\text{l}$)). El fracaso de tratamiento se definió como progresión de la enfermedad (aumento del número de leucocitos, cambio de vancomicina por otro antibiótico o muerte del paciente). Se determinó el número de pacientes con concentraciones inferiores a la concentración bactericida (4-5 ve-

ces por encima de la CMI) y el número de pacientes con una concentración media durante el tratamiento dentro del intervalo terapéutico (Cmin: 20-25 $\mu\text{g/ml}$ para neumonía y 15-20 $\mu\text{g/ml}$ para bacteriemia). Los efectos adversos estudiados fueron nefrototoxicidad (aumento $\geq 50\%$ de los niveles de creatinina y urea al finalizar el tratamiento con vancomicina) y neutropenia (recuento de neutrófilos $< 1 \times 10^9/\mu\text{l}$).

Resultados: Se recogieron 23 pacientes pediátricos, con los siguientes datos: edad media 20,8 meses (IC95%: 9,9-31,7), peso medio 8,7 Kg (6,6-11,1), dosis media de 43,3 mg/kg (38,5-48,1), concentración media de 19,8 $\mu\text{g/ml}$ (17,1-22,5). 20 pacientes evolucionaron favorablemente y 3 pacientes fracasaron en el tratamiento con vancomicina. Durante todo el tratamiento, todos los pacientes se mantuvieron por encima de la concentración mínima bactericida. El 60,9% de los pacientes presentaron una concentración media durante el tratamiento dentro del intervalo terapéutico. Un único paciente desarrolló nefrototoxicidad durante la administración de vancomicina. Ninguno de los pacientes presentó neutropenia.

Conclusiones: La efectividad de vancomicina en perfusión continua fue del 86,96%, mientras que un 4,17% presentó como efecto adverso nefrototoxicidad. La administración de vancomicina en perfusión continua es una alternativa eficaz a la perfusión intermitente permitiendo alcanzar más rápidamente concentraciones terapéuticas, mantener niveles constantes de vancomicina dentro del intervalo terapéutico durante más tiempo y disminuir el número de manipulaciones, reduciendo el riesgo de error y contaminación de catéter en los pacientes.

1145. ESTABILIDAD DE TRASTUZUMAB EN CLORURO SÓDICO AL 0,9%

Ll. Casamada Ros, I. Vicente Valor, M.J. López Tinoco, G. Antonino de la Cámara, N. García del Busto Enguer y A. Sánchez Alcaraz

Hospital Universitario de La Ribera. Valencia. España.

Objetivos: Desarrollar y validar una técnica cromatográfica para la determinación de trastuzumab y su aplicación al control de estabilidad de las preparaciones intravenosas. Estudiar la estabilidad del vial de Herceptin® una vez reconstituido y la de la solución para infusión intravenosa almacenadas en condiciones de refrigeración.

Material y métodos: En campana de flujo laminar vertical se prepara una muestra con el contenido del vial reconstituido de Herceptin® (21 mg/ml, lote: H0755b01) según su ficha técnica y otra con una mezcla intravenosa (MIV) de trastuzumab con cloruro sódico al 0.9% (fleboflex® de 250 ml, lote: E023) de 1,10 mg/ml. Ambas muestras, vial reconstituido y MIV, se almacenan a temperatura de $\pm 5^\circ\text{C}$, protegidas de la luz y se analizan a las 12, 24, 36 y 48h de su preparación, para valorar la concentración de trastuzumab. Para el análisis de trastuzumab se utiliza un sistema cromatográfico líquido de alta resolución modular (HPLC) Merck-Hitachi® compuesto por una bomba, un sistema autoinyector, un detector UV y un integrador en forma de software. Se ensayaron dos tipos de columna de separación: ODS-5 μm ($0,4 \times 12,5 \text{ cm}$) column (LiChrospher® 100 RP-18, 5 μm) y empleada es de exclusión molecular 4 μm 4,6 \times 250mm (Agilent Zorbax® Bio Series GF-250). Para la preparación de la fase móvil se utilizan los siguientes disolventes: agua, acetonitrilo y tampón PBS (pH = 7,4). El flujo se ha fijado a 1 ml/min en condiciones isocráticas. La longitud de onda empleada por el detector UV es 280 nm.

Resultados: Las mejores condiciones cromatográficas para el análisis de trastuzumab se consiguen con una columna de exclusión molecular (4 μm 4,6 \times 250 mm) y una fase móvil compuesta por acetonitrilo y de tampón PBS (50:50). El tiempo medio de reten-

ción fue de 2,5 minutos. El porcentaje de fármaco contenido en el vial de Herceptin[®] a las 12, 24, 36 y 48h respecto al valor inicial tras la reconstitución fue 99,2, 100,7, 101,0, 100,2% respectivamente. El porcentaje de fármaco contenido en la MIV a las 12, 24, 36 y 48h respecto al inicial fue 101,2, 98,5, 99,4, 100,6% respectivamente.

Conclusiones: Tanto el vial de Herceptin como las MIV de trastuzumab en cloruro sódico al 0,9% a 1,10 mg/ml, se mantienen estables durante al menos 48h, almacenadas bajo refrigeración ± 5 °C y protegidas de la luz.

1146. ESTABILIDAD DE 3 ESPECIALIDADES DE DOCETAXEL EN CLORURO SÓDICO 0,9%

Ll. Casamada Ros, M.J. López Tinoco, G. Antonino de la Cámara, N. García del Busto Enguer, A. Zapater García y A. Sánchez Alcaraz

Hospital universitario de La Ribera. Valencia. España.

Objetivos: Determinar la estabilidad de las mezclas intravenosas (MIV) a concentración de 0,7 mg/mL en cloruro sódico 0,9% preparadas a partir de tres diferentes especialidades genéricas de docetaxel a temperatura ambiente y en refrigeración.

Material y métodos: Se preparan en campana de flujo laminar vertical dos MIV por cada especialidad (docetaxel Teva[®] 80 mg/2mL, docetaxel Actavis[®] 20 mg/mL y docetaxel Hospira[®] 10 mg/mL) diluidas en cloruro sódico 9% 100 ml (Fleboflex[®] Salina Fisiológica Grifols) a una concentración final del 0,7 mg/mL, una se mantiene a T^a ambiente y la otra refrigerada (2-8 °C). De cada una de las MIV se toma una alícuota de 0,5 mL a las 0, 24, 48, 72, 96 y 120 horas para la determinación de docetaxel. Las concentraciones se expresan como porcentaje de la concentración remanente respecto a la concentración inicial obtenida inmediatamente después de la preparación de cada una de las MIV. La determinación de las concentraciones de docetaxel se ha realizado mediante HPLC. Se utiliza el sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) Merck-Hitachi[®] compuesto por una bomba, un sistema autoinyector, un detector UV y un integrador en forma de software. Se utilizaron las siguientes condiciones cromatográficas: Fase estacionaria columna C18 (5 µm 150 mm × 4 mm). Fase móvil: agua y acetonitrilo (48:52) ambas de calidad HPLC. El flujo se fija a 1 ml/min. El tiempo de retención es de 5,5 min. La longitud de onda empleada por el detector UV es de 233 nm.

Resultados: En ninguna de las MIV analizadas se observó turbidez ni precipitación. Los porcentajes de las concentraciones remanentes de docetaxel en las MIV respecto a la concentración inicial fue de: 99,4-102,5, 100,3-104,2, 98,3-102,4, 97,6-102,2, 100,7-103,3% a las 24, 48, 72, 96 y 120 horas respectivamente tanto en las MIV almacenadas a T^a ambiente como en condiciones de refrigeración.

Conclusiones: La estabilidad fisicoquímica de docetaxel a las condiciones utilizadas tanto a T^a ambiente como refrigerada es de al menos 120 horas, lo que permite reutilizar los viales para su administración intravenosa gracias a la preparación centralizada en el Unidad de terapia intravenosa del Servicio de farmacia.

750. ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN LESIONADOS MEDULARES

D. García Marco, C. Fernández-Shaw Toda, M. Martínez Camacho, M.D. Díaz Merino y E. Rodríguez Jiménez

Hospital Nacional de Parapléjicos. Toledo. España.

Objetivos: Analizar diferentes fórmulas para la estimación del filtrado glomerular a través del aclaramiento de creatinina en le-

cionados medulares, dado que estos pacientes presentan una menor masa muscular afectando a la producción de creatinina y por tanto a la creatinina sérica.

Material y métodos: Se analizaron las fórmulas de Cockcroft-Gault, Jelliffe, Mirahmadi, Mohler y MDRD4 para calcular el del filtrado glomerular de pacientes con lesión medular, comparándolas con el aclaramiento de creatinina tras la recogida de la orina de 24h.

Resultados: Se analizó la información de 62 pacientes con lesión medular y aclaramiento de creatinina real tras la recogida de orina de 24h. Las fórmulas tradicionales muestran valores mucho más altos de aclaramientos de creatinina que la recogida de orina de 24h. Cockcroft-Gault ajustada a obeso se eleva un 57,65% sobre el valor real, Cockcroft-Gault sin ajustar un 59,15, Jelliffe un 70,72%, MDRD4 un 92,24 y Mirahmadi que es una extrapolación de Cockcroft-Gault (20% de reducción en parapléjicos y 40% en tetrapléjicos) un 6.68%. Es necesario calcular nuevas fórmulas matemáticas a partir de la creatinina en estos pacientes para poder ajustar más adecuadamente los medicamentos en insuficiencia renal reduciendo un 36,57% la fórmula de Cockcroft-Gault ajustada a obesos, un 34,99% la de Cockcroft-Gault sin ajustar, un 41,42 la de Jelliffe, un 5,46% la de Mirahmadi, un 6,26% la de Mirahmadi ajustada a obesos, y un 47,98% la fórmula MDRD4. La fórmula de Mohler para lesionados medulares da valores incluso negativos, siendo muy errática. En parapléjicos es necesario reducir la fórmula de Cockcroft-Gault un 26,59% y la MDRD4 un 33.50%. En tetrapléjicos se debe reducir la fórmula de Cockcroft-Gault un 47,84% y la MDRD4 un 61,37%.

Conclusiones: Las fórmulas tradicionales no son aplicables a los pacientes con lesión medular, y de las que están publicadas específicamente para lesionados medulares tampoco, solo la de Mirahmadi se aproxima a nuestros pacientes. Es necesario realizar nuevas fórmulas que calculen adecuadamente el filtrado glomerular y eviten la recogida de orina de 24h, para poder dosificar adecuadamente los medicamentos en pacientes con lesión medular e insuficiencia renal

338. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE 2 MÉTODOS DE ESTIMACIÓN DE FILTRADO GLOMERULAR: MDRD-4 Y CISTATINA C

A. Izquierdo Gil, S. Martínez Iturriaga, C. Sainz de Rozas Aparicio, M. Merchante Andreu, I. Sarria Gallego y A. Alfaro Olea

Hospital San Pedro. La Rioja. España.

Objetivos: Determinar si existen diferencias al estimar el Filtrado Glomerular (FG) utilizando MDRD-4 y una ecuación basada en cistatina C.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo en un hospital general de 630 camas. Se seleccionan las muestras que tienen resultados de cistatina C y creatinina sérica entra enero y abril de 2011. Para cada una se estima el FG utilizando MDRD-4 (basada en la creatinina sérica), y la fórmula de Hoek basada en la cistatina C (FG = 80,35/cistatina C - 4,32). Clasificamos los resultados obtenidos del FG estimado con MDRD-4 en cuatro grupos: > 60, entre 30-59, entre 15-29 y < 15 ml/min/1,73 m². Utilizamos el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para valorar la concordancia entre ambas fórmulas para toda la muestra y para cada uno de los grupos.

Resultados: Obtenemos un total de 248 muestras durante el periodo de estudio. La media de edad de los pacientes es 58.8 ± 17,8 años. La mediana de creatinina sérica es 3,7 mg/L y de la cistatina C es 2,8 mg/dl. La mediana del FG estimado con MDRD-4 es 17,4 ml/min y con la fórmula de Hoek es 23,9 ml/min. La distribución de muestras según FG estimado con MDRD es: 75 muestras (30,2%) con FG ≥ 60 ml/min, 7 (2,8%) entre 30-59 ml/min, 54

(21,8%) entre 15-29 ml/min y 112 (45,2%) < 15 ml/min. El CCI obtenido para toda la muestra es 0,8055 y para cada uno de los grupos de FG: 0,4630, 0,6585, 0,089, 0,3142.

Conclusiones: Del análisis anterior se desprende que existe una concordancia excelente entre los dos métodos para toda la muestra. Del análisis por grupos se obtiene una concordancia regular-buena en el grupo de $FG \geq 60$ ml/min y entre 30-59 ml/min y baja concordancia para los otros dos. Son necesarios más estudios que determinen la concordancia entre los diferentes métodos de estimación del FG existentes, y posicionen los métodos basados en cistatina C.

1. ESTUDIO DE INTERACCIONES EN PACIENTES MONITORIZADOS EN UN ÁREA DE FARMACOCINÉTICA

M. Herrero Fernández, T. Roldán Sevilla, P. Prats Olivar, P. Montenegro Álvarez de Tejera, M. González Martínez y M. González Alfonso

Hospital Central de la Defensa. Madrid. España.

Objetivos: Una interacción tiene lugar cuando el efecto de un fármaco se ve alterado por la presencia de otro. En una interacción farmacocinética este efecto está relacionado con la absorción, distribución, metabolismo y excreción de ambos en el organismo. **Objetivo:** describir las posibles interacciones del fármaco monitorizado con el resto de la medicación habitual del paciente, analizar su frecuencia y mecanismo de acción. Comparar el nº de interacciones en los siguientes grupos: externos-ingresados, digoxina-valproico, grupos de edad y antiépilépticos. Concluir si la interacción es responsable de las variaciones en los niveles detectados del fármaco monitorizado.

Material y métodos: Se diseñó una hoja de recogida de datos en Excel® y se revisaron diariamente todas las peticiones de monitorización de fármacos recibidas en el Área de Farmacocinética de un Hospital General. La variable principal fue el nº de interacciones teóricas por paciente y las variables secundarias el nº de interacciones totales por fármaco monitorizado y por mecanismo. Se comparó el nº de interacciones en los diferentes grupos mediante la t de Student para muestras independientes. La asociación entre el nº de medicamentos totales y nº de interacciones teóricas se estimó calculando el coeficiente de correlación de Spearman. En aquellos casos en los que el fármaco monitorizado estaba fuera del rango terapéutico establecido, se aplicó el algoritmo de Horn para ver la probabilidad de que la interacción fuera la causa de dicho efecto. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS® 15.0.

Resultados: Se obtuvieron 2,3 interacciones teóricas por paciente y 2 por fármaco monitorizado. Las interacciones más frecuentes se observaron a nivel del metabolismo (39,4%) debido en su mayoría a los antiépilépticos. Le siguieron la distribución (26,8%) y la absorción (22,5%) asociadas fundamentalmente a la digoxina. A la hora de calcular el algoritmo de Horn obtuvimos 9 interacciones probables (18%), 2 posibles (4%) y 1 dudosa (2%). Por otro lado, al aumentar el nº de medicamentos totales se incrementó el nº de interacciones, de tal forma que los pacientes con probabilidad de sufrir 3,4 o más interacciones tenían en su tratamiento una media de 4 medicamentos más que los que no presentaron ninguna interacción ($p = 0,027$ y $p = 0,007$ respectivamente). En los pacientes tratados con digoxina se detectaron 1,4 interacciones más que en los tratados con valproico ($p = 0,002$), sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre pacientes externos e ingresados. En los tratamientos con antiépilépticos se obtuvo una media de 2 interacciones independientemente de la edad del paciente.

Conclusiones: Los resultados obtenidos justifican el empleo de la monitorización como herramienta para evaluar una posible interacción, por eso desde las unidades de farmacocinética se contri-

buye a mejorar el seguimiento farmacoterapéutico en pacientes polimedcados, en tratamiento con digoxina y/o antiépilépticos ya que la probabilidad de sufrir una interacción es elevada. Se decidió no realizar una comparación por rangos de edad al observarse 2 subpoblaciones dentro de la muestra, pacientes jóvenes con antiépilépticos y ancianos polimedcados con digoxina, dando resultados poco representativos.

939. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL SOBRE LA CINÉTICA DE ELIMINACIÓN DE GANCICLOVIR

M.E. Palacio Lacambra, J. Vidal Otero, A. Blanco Grau, I. Comas Reixach, L. Pou Clavé y B. Montoro Ronsano

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Objetivos: Evaluar la capacidad predictiva diferencial de distintas fórmulas de estimación de la función renal sobre la constante de eliminación, en pacientes sometidos a terapia IV con ganciclovir.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal en pacientes tratados con ganciclovir IV y con registro documentado de niveles séricos del fármaco, durante un periodo de seis años (2004-2010) en un hospital de tercer nivel. Se recogen datos demográficos y analíticos, así como Dosis/kg y C_{\min} de ganciclovir, y se estima la función renal mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault, MDRD6 y MDRD4-IDMS. El cálculo de la constante de eliminación (K_{el}) se realiza según un modelo mixto que integra datos concentración/tiempo del paciente y datos poblacionales. La capacidad predictiva de las fórmulas se evalúa mediante un modelo de regresión lineal. La correlación entre las distintas fórmulas se evalúa, igualmente, por regresión lineal.

Resultados: Los datos de 54 pacientes son incluidos en el análisis (edad media 54 años, 61% hombres). Los valores de Dosis/kg, C_{\min} , K_{el} y creatinina sérica son [media (DE)] 7,7 mg/kg (4,0), 1,62 $\mu\text{g/mL}$ (1,34), 0,049 h⁻¹ (0,031) y 1,04 mg/dL (0,50), respectivamente. La estimación de la función renal obtenida, según la fórmula empleada, es 85,5 ml/min (36,4) -Cockcroft-Gault-, 73,5 ml/min/1,73 m² (37,5) -MDRD6- y 64,8 ml/min/1,73 m² (24,5) -MDRD4-IDMS-. La K_{el} varía de forma estadísticamente significativa con los estimadores de la función renal ($p > 0,001$, en todos los casos). Sin embargo, la capacidad predictiva varía ya que el coeficiente de determinación de la regresión para Cockcroft-Gault es de 0,258 (25,8% de la variabilidad de la K_{el} explicada), mientras que para MDRD4-IDMS es de 0,379 (37,9%) y para MDRD6 de hasta 0,490 (49,0%). La peor correlación se establece entre Cockcroft-Gault y MDRD6 (coeficiente de correlación 0,839) y la mejor entre MDRD4-IDMS y MDRD6 (0,941).

Conclusiones: La función renal, estimada según distintas fórmulas -Cockcroft-Gault, MDRD6 y MDRD4-IDMS- explica la variación de la K_{el} de ganciclovir. No obstante, la capacidad predictiva varía desde el 25,8% al 49% según el estimador, siendo el mejor MDRD6 y el peor Cockcroft-Gault. Complementariamente, la correlación entre las distintas fórmulas es significativa en todos los casos, aunque con un valor inferior para Cockcroft-Gault.

329. FARMACOCINÉTICA DEL PROPOFOL EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA LAPAROSCÓPICA

C. Peña Gallardo, R. Ferriols Lisart, M. Alós Almiñana, S. Mollà Cantavella, E. Albert Vicent y M.A. Roch Ventura

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

Objetivos: La cirugía bariátrica es el tratamiento de elección en el paciente obeso mórbido. Estos pacientes presentan alteraciones

importantes en su volumen de distribución y en la cinética de eliminación de muchos de los fármacos administrados que pueden aumentar el riesgo de toxicidad o infradosificación de los mismos. Aunque el propofol presenta un perfil idóneo para la anestesia de estos pacientes, las alteraciones farmacocinéticas producidas por la obesidad pueden incrementar la necesidad de monitorización clínica. **Objetivo:** validar una técnica cromatográfica rápida y sencilla que permita la cuantificación de propofol en muestras de suero humano y evaluar los parámetros farmacocinéticos del propofol en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica laparoscópica.

Material y métodos: Estudio clínico prospectivo, observacional, autorizado por el Comité de Ética e Investigación Clínica, en las condiciones anestésico-quirúrgicas habituales, en pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con un índice de masa corporal mayor de 40 kg/m² o mayor de 35 kg/m² en presencia de comorbilidades, programados para cirugía bariátrica laparoscópica. Para la determinación del propofol en suero se desarrolló una técnica cromatográfica (HPLC) con detección por fluorescencia. El análisis farmacocinético de las concentraciones individuales se efectuó mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados (Abbot Pharmacokinetic Systems) en un modelo tri-compartmental de perfusión intravenosa. La recogida de información clínica y muestras biológicas fue concurrente al proceso anestésico, mediante el programa informático iCollect Rev 4.0.

Resultados: En el intervalo de concentraciones estudiadas (0,1-10 µg/ml) se ha observado linealidad en la curva de calibración ($r = 0,999$), así como un límite de detección de 0,02 µg/ml y un límite de cuantificación de 0,06 µg/ml. El coeficiente de variación y el error medio relativo inter e intradía fueron inferiores al 20%. Los parámetros farmacocinéticos intraoperatorios del propofol calculados en una población piloto de seis pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica por vía laparoscópica fueron los siguientes: Vc = 0,13 ± 0,10 L/Kg, Cl total = 287,5 ± 281,7 L/h, K₁₀ = 24,97 ± 18,62 h⁻¹.

Conclusiones: La técnica empleada para la cuantificación de propofol en suero humano es rápida, selectiva, exacta y precisa. La adecuada definición de los parámetros farmacocinéticos del propofol en estos pacientes permite mejorar las condiciones anestésicas durante la intervención bariátrica, aumentando la seguridad y eficacia del procedimiento.

596. INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN ABCB1 EN LA FARMACOCINÉTICA DE TACROLIMUS EN TRASPLANTADOS RENALES

M. Galiana Sastre, M.J. Herrero Cervera, V. Bosó Ribelles, J. Sánchez-Plumed, S.F. Aliño Pellicer y J.L. Poveda Andrés

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Objetivos: Estudiar el efecto de los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) del gen ABCB1, codificante para la glucoproteína P, en las concentraciones sanguíneas mínimas de tacrolimus (C_{min}) en pacientes adultos trasplantados renales.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo. Se incluyeron pacientes adultos sometidos a trasplante renal en tratamiento con tacrolimus. El seguimiento de los pacientes fue de 12 meses. Los SNPs más relevantes del gen ABCB1 (rs1045642 (3435C > T), rs2032582 (2677G > T/A) y rs1128503 (1236C > T)) se determinaron mediante la plataforma de análisis genético masivo Sequenom®. Las C_{min} de tacrolimus (muestras obtenidas previo desayuno de la mañana) se determinaron en sangre total mediante el método automatizado TACR de Dimension® (ACMIA). El año de seguimiento se dividió en periodos de dos meses para los que se calcularon las C_{min} medias de tacrolimus (ng/ml) corregidas por dosis/peso (mg/kg). Los resultados genéticos se analizaron de

modo independiente y se correlacionaron con las C_{min} medias (ng/ml por mg/kg). Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el test estadístico two-way ANOVA y post-test de Bonferroni, aceptándose significación estadística si $p < 0,05$.

Resultados: Se obtuvieron muestras de 70 pacientes. Para el rs1045642 el 21,4% de los pacientes resultó CC, el 51,4% TC y el 27,1% TT. Para el rs1128503 el 31,0% fue CC, el 47,9% CT y el 21,1% TT. Para el rs2032582 el 31,0% fue GG el 53,5% GT o GA y el 15,5% fue TT o AA. Para el rs1045642 las C_{min} medias (mg/ml por mg/kg) fueron, según el periodo, entre un 10 y un 60% mayores en los pacientes con genotipo TC que CC y entre un 15-50% mayores en TT que en CC. Para el rs1128503 las C_{min} medias de los pacientes CT fueron, según el periodo medido, entre un 19-56% mayores que las de CC. Las de los pacientes TT fueron entre un 40-77% superiores que las de los pacientes CC. Respecto al rs2032582, las C_{min} medias fueron, según el periodo, entre un 5-40% mayores en los pacientes con genotipo GT/GA agrupado que GG, y entre un 70-90% mayores en TT/AA que en GG. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

Conclusiones: A pesar de no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos genotipos, la tendencia observada es que los pacientes con genotipo CC para rs1045642, CC para rs1128503 y GG para rs2032582 presentan C_{min} ajustadas por dosis/kg de tacrolimus menores que los pacientes con otros genotipos. Por ello, los SNPs en ABCB1 deberán tenerse en cuenta como variables a considerar en futuros estudios farmacogenéticos encaminados a explicar la gran variabilidad interindividual existente en la farmacocinética de tacrolimus.

961. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO RS767455 DEL GEN TNFR1A EN LA VARIABILIDAD DE RESPUESTA FRENTE AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS INHIBIDORES BIOLÓGICOS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA

M.S. García Simón, M.J. Morales Lara, J.D. Cañete Crespillo, P. Conesa Zamora, F. Pedrero Martínez y D. Torres Moreno

Hospital Universitario Santa María del Rosell. Murcia. España.

Objetivos: Evaluar el papel del polimorfismo rs767455 del gen TNFR1A en la respuesta al tratamiento con fármacos inhibidores biológicos del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) en pacientes diagnosticados de artritis psoriásica (APs).

Material y métodos: Estudio de una cohorte de pacientes diagnosticados de APs y que han sido tratados con infliximab, adalimumab o etanercept. La detección de los polimorfismos se realizó por discriminación alélica empleando sondas KASPAR. La evaluación de la respuesta al tratamiento fue evaluada a los 3 meses a través de los criterios de respuesta ACR, basados en los porcentajes de mejora alcanzada en el número de articulaciones dolorosas, inflamadas y en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, capacidad funcional (HAQ) y escalas analógicas visuales para dolor y actividad evaluadas por médico y paciente. Los pacientes fueron clasificados como no respondedores (NR) y respondedores (R), incluyendo en estos tanto a los que tienen buena como moderada respuesta EULAR.

Resultados: El genotipado del TNFR1A se realizó en 55 pacientes (24 varones y 31 mujeres), con una media de edad de 51,4 ± 10,8 años. 27 pacientes fueron tratados con infliximab a una dosis de 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a las 0; 2 y 6 semanas y posteriormente cada 8 semanas, 19 con etanercept con una dosis de 50 mg/semana vía subcutánea y 9 pacientes con adalimumab a una dosis de 40 mg cada 15 días vía subcutánea. La distribución de los genotipos del polimorfismo rs767455 del TNFR1A

en función de la respuesta al tratamiento fue la siguiente: AA (NR: 42,9%; R: 57,1%), AG (NR: 40%; R: 60%), GG (NR: 42,9%; R: 57,1%). La distribución del los alelos A y G en función del la respuesta fue para el alelo A (NR: 23,3%; R: 76,7%) y para el alelo G (NR: 41,7%; R: 58,3%). Tanto el genotipo AA como el alelo A del TNFR1A fueron asociados con una mejor respuesta al tratamiento anti-TNF a los 3 meses, el 85% de los pacientes con genotipo AA tuvieron respuesta al tratamiento frente al 58,9% de los pacientes con genotipo AG/GG, con una $p = 0,04$. El 76,7% de los pacientes portadores del alelo A tuvieron respuesta frente al 58,3% de los portadores del alelo G, con una $p = 0,03$.

Conclusiones: El polimorfismo rs767455 parece influir en la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF en pacientes diagnosticados de APs, aunque este resultado debe ser confirmado en estudios con mayor tamaño de muestra.

374. INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON FENITOÍNA Y BUFLOMEDIL

M. Mateo García, V. Castro Granell, L. Berenguer Ruiz, A. Raga Beser y M.A. Cía Barrio

Hospital Marina Baixa. Alicante. España.

Objetivos: Describir un caso de interacción farmacocinética relacionado con la administración conjunta de fenitoína y buflomedil.

Material y métodos: Varón de 72 años de edad, con antecedentes de ictus isquémico de etiología aterotrombótica, epilepsia post-traumática, dispepsia, OCFA, insomnio con apnea del sueño, HTA esencial y dislipemia. En tratamiento crónico con simvastatina, torasemida, losartán, ácido acetilsalicílico, fenitoína, omeprazol, zolpidem, salbutamol y budesónida/formoterol inhalados. En el seguimiento ambulatorio de la epilepsia los niveles plasmáticos de fenitoína oscilan, desde el año 2008, entre 9,6-11,9 mg/L, a la dosis de 300 mg/día vía oral (intervalo terapéutico: 10-20 mg/L). El paciente presenta buena adherencia al tratamiento y se mantiene clínicamente estable. Recientemente se inicia tratamiento con buflomedil 300 mg/día por insuficiencia venosa de extremidades inferiores.

Resultados: Las concentraciones plasmáticas de fenitoína, obtenidas a los 15 y 21 días del inicio de buflomedil, descienden significativamente a valores de 4,4 y 5,1 mg/L respectivamente. Ante la ausencia de eventos adversos de tipo comicial no se modifica la dosis de fenitoína. La concentración plasmática de fenitoína libre medida mediante inmunofluorescencia de luz polarizada con el analizador TDX/FLX® (Abbot), sometiendo al suero a ultrafiltración a través de filtros millipore, durante 30 minutos a 2000 rpm, es de 2,26 mg/L (intervalo terapéutico 1-2 mg/L). Puesto que el paciente no presenta hipoalbuminemia ni deterioro de la función renal, y ante la elevada unión a las proteínas plasmáticas de ambos fármacos (según la literatura científica 90% para fenitoína y 60-81% para buflomedil), se sospecha un desplazamiento de la fenitoína ligada a sus sitios de unión por buflomedil. Por ello se suspende el tratamiento con buflomedil, y en un nuevo control a los 3 meses la concentración plasmática de fenitoína total vuelve al valor habitual (10,5 mg/L). Para establecer la probabilidad del evento observado se ha aplicado la escala de probabilidades de interacciones farmacológicas de Horn, con el resultado de probable.

Conclusiones: 1. La concentración plasmática de fenitoína total disminuye con la administración conjunta de buflomedil. 2. Esta interacción farmacocinética puede deberse al desplazamiento de la fenitoína de su unión a las proteínas plasmáticas, con el consiguiente aumento en el porcentaje libre disponible para ser eliminado, con lo que aumenta el aclaramiento total de fenitoína.

874. INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA ENTRE ÁCIDO VALPROICO Y MEROPENEM. A PROPÓSITO DE 2 CASOS

A. Moregó Soler, A. Bosó Ribelles, A. Espuny Miró, M.M. Sánchez Catalicio, P. Molina Guillem y B. Arribas Díaz

Hospital Morales Meseguer. Murcia. España.

Objetivos: Descripción de dos casos documentados de interacción medicamentosa entre ácido valproico y meropenem.

Material y métodos: Seguimiento de pacientes en tratamiento conjunto con ácido valproico y meropenem cuya asociación se detectó en el área de farmacocinética durante el año 2010. Se recogen datos de edad, peso, sexo, diagnóstico, niveles plasmáticos de ácido valproico y su evolución.

Resultados: Paciente 1: mujer de 32 años y 75 Kg con encefalopatía anóxica perinatal, retraso mental y epilepsia sintomática en tratamiento crónico con levetiracetam y topiramato. Durante su ingreso se trató con ácido valproico en perfusión continua y levetiracetam intravenoso durante 42 días. A las 48h de iniciar el tratamiento antibiótico con meropenem se describe una crisis y se duplicó la dosis de ácido valproico. Cronológicamente las dosis de ácido valproico y las concentraciones plasmáticas obtenidas fueron: día 15 de ingreso, 1.600 mg IV C/24h, 80,6 µg/mL; día 30 de ingreso misma pauta, 59,3 µg/mL. El día 38 se inicia tratamiento con meropenem 1 g C/8h. Día 41 de tratamiento, 3.200 mg IV C/24h (iniciado el día 40), 17,3 µg/ml; día 42, misma pauta día anterior, concentración < 1 µg/ml, ese día se suspende el tratamiento con ácido valproico. Paciente 2: varón de 37 años y 85 Kg de peso, con lesión medular completa que ingresa por coma secundario a intoxicación farmacológica. Su tratamiento incluye meropenem y ácido valproico desde el ingreso. El 4º día aparecen miclonías faciales no controladas. A continuación se detallan las dosis que recibió, en qué día de tratamiento y las concentraciones plasmáticas obtenidas: día 4 de ingreso, 1.600 mg IV C/24h, 8,9 µg/mL. El mismo día se suspende el meropenem. El día 9 se cambia la vía de administración del ácido valproico a sonda nasogástrica. Día 19, 1600 mg IV C/24h (iniciado el día 16), 49,3 µg/mL; día 23, 2.000 mg IV C/24h, 82,5 µg/mL.

Conclusiones: La interacción entre ácido valproico y meropenem, en los dos casos descritos, produce una reducción importante de los niveles plasmáticos. Parece que existe una relación entre la reducción de los niveles plasmáticos de ácido valproico y la aparición de síntomas clínicos. Es necesario seguir informando de esta interacción a los facultativos para evitar el uso conjunto de estos fármacos.

1128. MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE DIGOXINA EN PACIENTES GERIÁTRICOS

R. Lozano Ortiz, E. Rebollar Torres, T. Morlanes Navarro, F. Chávez Dianderas, A. Hernández Bello y M.P. Mesa Lampre

Hospital Real Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza. España.

Objetivos: La farmacocinética de digoxina (DGX) en pacientes geriátricos difiere substancialmente de la observada en adultos, de tal forma que el desarrollo de cualquier método de dosificación en ancianos que nos permita una elección de la dosis inicial y de mantenimiento segura y eficaz requiere información acerca de sus parámetros farmacocinéticos poblacionales específicos, lo que ha constituido el objetivo de este trabajo.

Material y métodos: Muestra compuesta de 71 pacientes en tratamiento con digoxina por vía oral, 37 de ellos con dato de digoxinemia en el estado estacionario -Css-, características antropométricas: 69% mujeres, edad 84 ± 10 años, superficie corporal (SC) $1,45 \pm 0,11$ m², peso corporal ideal (PCI) 51 ± 3 Kg y dosis media de digoxina 148 ± 54 µg. Las muestras de sangre se obtuvieron por

la mañana (8-9 am) previo a la administración de la dosis y no antes de haberse alcanzado el estado-estacionario. Se realizó el test de Parzen, sobre las dosis equivalentes de digoxina necesarias para alcanzar una $C_{ss} = 1 \text{ ng/ml}$, para el análisis poblacional de la muestra y el método de Jusko para los cálculos farmacocinéticos. Todos los datos se expresan como media \pm DE.

Resultados: La digoxinemia muestral fue de $1,25 \pm 0,47 \text{ ng/ml}$, aclaramiento de creatinina (ClCr) $40 \pm 22 \text{ ml/min}$, constante de eliminación (Ke) $0,016 \pm 0,007 \text{ h}^{-1}$, volumen de distribución (V) $358 \pm 40 \text{ L}$, aclaramiento digoxina $65 \pm 19 \text{ L/h}$ y vida media ($t_{1/2}$) de $57 \pm 25 \text{ h}$. Realizado el análisis Parzen sobre la muestra se identificaron dos poblaciones, una principal ($n = 23$, 62%) caracterizada por $t_{1/2}$ de 63h y dosis diaria de $125 \mu\text{g}$ y otra secundaria ($n = 12$, 32%), con una $t_{1/2}$ de 38h y dosis diaria de $187 \mu\text{g}$, compuesta cada una de ellas por pacientes con distintos polimorfismos del gen MDR1 que codifica P-glicoproteína, C/T y T/T para la 1ª población y C/C para la 2ª, y que conducen a una alteración de la biodisponibilidad de DGX. De tal forma que los diferentes SNP's del gen MDR1 fenotípicamente menos activos, C/T y T/T frente a C/C, alteran la su absorción intestinal y la secreción urinaria y biliar, necesitando dosis de digoxina más elevadas para alcanzar la misma concentración sérica en el genotipo C/C frente a C/T y T/T. Por otra parte, los distintos genotipos de MDR1 también alteran la liberación de aldosterona en respuesta a angiotensina II, aumentando el filtrado glomerular y por tanto el clearance tanto de creatinina como de digoxina, en el caso del Genotipo C/C, con niveles de aldosterona inferiores a los correspondientes a los genotipos C/T y T/T, tal y como observamos en la población secundaria con dosis asociada de $187 \mu\text{g}$ (Sakaeda et al. Pharm Res. 2001;18).

Conclusiones: Disponer de parámetros farmacocinéticos poblacionales de digoxina en pacientes geriátricos nos permite un cálculo, seguro y eficaz, de la dosis de choque, inicio y mantenimiento, evitando su toxicidad y el fracaso terapéutico. El análisis poblacional de las dosis de digoxina nos permite detectar, tanto las interacciones clínicamente relevantes, como a los pacientes que presentan alteraciones en la biodisponibilidad de digoxina causada por polimorfismos del gen MDR1 que codifica la P-glicoproteína.

435. POLIMORFISMO INTRÓNICO I399 EN UGT1A9 Y TOXICIDAD DEL IRINOTECÁN

M. Gayoso Rey, D. Valverde Pérez e I. Arias Santos

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra. España.

Objetivos: La eliminación del irinotecán (CPT-11) se produce principalmente en el hígado, donde sigue dos rutas metabólicas. La conversión del profármaco CPT-11 en el metabolito activo SN-38, por acción de las enzimas carboxilesterasas y la vía oxidativa por las enzimas del citocromo P450 (CYP3A4 y CYP3A5), dando lugar a metabolitos menos activos. El SN-38 se transforma por conjugación con un grupo glucurónico en SN-38G, metabolito más soluble, en una reacción catalizada por las enzimas uridín difosfato glucuronosiltransferasas (UGT), como la UGT1A9. **Objetivo:** caracterizar el genotipo de la variante I399C > T de la enzima UGT1A9 y observar la influencia en el perfil de toxicidad (diarrea y neutropenia) de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) a tratamiento con CPT-11 dentro de la quimioterapia que reciben.

Material y métodos: Se realiza un estudio observacional retrospectivo que abarca desde diciembre de 2007 a junio de 2010. Se selecciona de forma aleatoria una muestra de 42 pacientes con CCR a tratamiento con CPT-11, utilizando una base de datos propia del Servicio de Farmacia. Se revisaron las historias clínicas de estos pacientes registrando: datos demográficos, estadio de la patología, toxicidad y esquema de quimioterapia. Una vez escogidos los pa-

cientes, se les informa del estudio y firman el consentimiento informado previa extracción de una muestra de sangre. En cada muestra de sangre se realiza el siguiente proceso: extracción de ADN mediante un kit comercial, PCR para amplificar el DNA de la muestra, purificación de ADN con un kit comercial, comprobación de la limpieza en gel de agarosa al 2% y secuenciación nucleotídica (reacción de secuenciación en el termociclador, precipitación de segmentos y secuenciador automático).

Resultados: De los 42 pacientes 13 son mujeres y 29 hombres, con una media de edad de 58 años. Veintiuno (50%) de ellos están diagnosticados de CCR estadio IV de inicio. Recibieron CPT11 en monoterapia 2 pacientes y 40 en poli quimioterapia (FOLFIRI, FOLFIRI con bevacizumab, FOLFIRI junto con cetuximab, CPT11 con cetuximab y CAPIRI). De los 42 pacientes analizados 16 (38,1%) presentan genotipo homocigoto I399C/C, 15 (35,7%) son heterocigoto I399C/T, y 11 (26,2%) mutado (T/T). Respecto a la toxicidad: 21 pacientes presentaron diarrea (en 5 pacientes no se pudo evaluar), siendo de grado 3 (7 o más deposiciones/día) en 5 de ellos (2 homocigotos C/C, 2 heterocigotos C/T y 1 homocigoto T/T). Presentaron neutropenia 25 pacientes (en un caso no fue evaluable), de los cuales: 7 pacientes presentaron neutropenia grado 3 ($< 1.000\text{-}500/\text{mm}^3$) (4 homocigotos C/C y 3 heterocigotos C/T) y 3 pacientes presentaron neutropenia de grado 4 ($< 500/\text{mm}^3$) (2 homocigotos C/C y 1 homocigoto T/T).

Conclusiones: La determinación del genotipo de la variante I399C > T de la enzima UGT1A9 nos ayuda a seleccionar aquellos pacientes que presentarían toxicidades más severas al administrar CPT-11 (aquellos que presentan al menos un alelo "C"). Hay que tener en cuenta que el polimorfismo en la enzima UGT1A9 no puede considerarse como el único responsable predictivo del aclaramiento del CPT-11, puesto que en su metabolismo y eliminación están implicados: carboxilesterasas, CYP3A4 y otros transportadores de membrana.

681. QUINIDINA EN EL SÍNDROME DE BRUGADA

P. Cid Silva, J.M. Balea Filgueiras, M. Outeda Macías e I. Martín Herranz

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. España.

Objetivos: Describir la terapia de tratamiento adyuvante con quinidina en paciente diagnosticado de síndrome de Brugada (SB) no controlado con desfibrilador automático (DAI) y los resultados de la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco. Evaluar su efectividad y tolerabilidad en tratamiento crónico.

Material y métodos: Revisión sistemática de datos clínicos del paciente utilizando la historia clínica en papel y electrónica (Gestión Documental®/Ianus®) y el programa de gestión de datos farmacocinéticos OpenLab®. Revisión bibliográfica a través de Medline (términos empleados: Brugada syndrome, quinidine, fluorescence polarization immunoassay). Revisión de ficha técnica de la especialidad Longachin®.

Resultados: Varón de 62 años, sin historial de problemas cardiovasculares previos, ingresado tras sufrir síncope nocturno. Durante su estancia en el hospital sufrió dos paradas cardiorrespiratorias secundarias a taquicardia ventricular polimórfica y fibrilación ventricular. El paciente no mostró alteraciones cardíacas estructurales en el ecocardiograma ni en la RMN cardíaca. El test de flecainida y los estudios electrofisiológicos realizados sugirieron diagnóstico de SB. Se procedió al implante de un DAI por ser la terapia más recomendable en esta enfermedad. A los pocos días de implantar el desfibrilador se comprobó que había producido varias descargas y se decidió comenzar tratamiento adyuvante con quinidina. El Servicio de Farmacia (SF) tramitó la solicitud de este medicamento a través de Medicamentos Extranjeros de la AEMPS. Desde el SF se recomendó monitorizar los niveles

plasmáticos de quinidina para asegurar la eficacia del tratamiento y minimizar los efectos adversos. Se utilizó un analizador (AxSYM®) de inmunoensayo de fluorescencia polarizada (FPIA). La pauta posológica inicial fue de 550 mg/día de quinidina arabogalactano sulfato. La media de los resultados de los niveles plasmáticos determinados en los primeros días de tratamiento, cuando ya se había alcanzado el estado estacionario (48 horas tras el inicio del tratamiento), para evaluar la relación dosis-concentración-eficacia, fue de $0,86 \mu\text{g/mL}$ ($0,73-1,16$). Se decidió aumentar gradualmente la dosis de quinidina hasta 1.100 mg/día para obtener niveles mayores y valorar la tolerancia. La media de los niveles plasmáticos en los últimos controles fue de $1,30 \mu\text{g/mL}$ ($0,98-1,50$). El paciente fue dado de alta con buena tolerancia clínica al tratamiento y actualmente continua estable, monitorizando los niveles plasmáticos de forma ambulatoria.

Conclusiones: En ocasiones, los pacientes diagnosticados de SB no resultan completamente estabilizados mediante la implantación de un DAI. En estos casos puede recurrirse a la instauración de un tratamiento farmacológico con quinidina. Las concentraciones plasmáticas óptimas de quinidina no han sido definitivamente establecidas y son bastante variables entre los diferentes individuos, dependiendo de tipo, severidad y duración de la arritmia, y la sensibilidad del paciente al fármaco. Por lo tanto, las concentraciones séricas de quinidina deben ser evaluadas en conjunto con la evaluación de la respuesta clínica del paciente. Se ha demostrado la eficacia de dosis bajas de quinidina como terapia adyuvante para prevenir la recurrencia de descargas del DAI. La monitorización plasmática de quinidina es recomendable tanto para alcanzar una eficiente supresión de las descargas como para evitar los efectos adversos del fármaco.

1152. ANÁLISIS DE LA PAUTA POSOLÓGICA Y CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LAMOTRIGINA DURANTE EL EMBARAZO

A. Jover Botella, M. Aparicio Cueva, P. Más Serrano, M. Asensio Asensio y J. Selva Otaolaurruchi

Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Objetivos: El objetivo del presente estudio es evaluar en mujeres gestantes la variación en la posología inicial de lamotrigina, así como su eficacia y seguridad durante el embarazo.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo realizado en un hospital universitario terciario. Se incluyeron mujeres embarazadas con diagnóstico de epilepsia que recibieron tratamiento con lamotrigina y a las que se les realizó al menos una determinación de concentración plasmática de lamotrigina durante el embarazo. El periodo de estudio fue de 2008 a 2011. Las variables recogidas basales y durante el embarazo fueron: edad, peso, diagnóstico, dosis de lamotrigina, fármacos antiepilépticos concomitantes y concentraciones plasmáticas en estado estacionario. La concentración plasmática objetivo de lamotrigina utilizado fue: $1-4 \text{ mg/L}$. Como variable de eficacia se evaluó el nº de crisis comiciales, y como variable de seguridad se evaluaron el número de niños nacidos sanos y abortos. Dicha información se extrajo de la historia clínica de Consultas Externas de Neurología y Obstetricia y de la base de datos de farmacocinética disponible en el Servicio de Farmacia. Las determinaciones de las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de lamotrigina se realizaron mediante HPLC-UV.

Resultados: Se incluyeron ocho pacientes con una edad media de $28,6 \pm 4,0$ años diagnosticadas de epilepsia. La dosis diaria de lamotrigina previa al embarazo fue de $206,2 \pm 169,9 \text{ mg}$. La variación de la dosis diaria respecto a la dosis basal fue de $+25\%$, $+39\%$, $+46,5$ en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente. La relación concentración plasmática/dosis diaria fue: $0,47 \pm 0,17$

kg/L ($n = 3$) en el primer trimestre; $0,50 \pm 0,27 \text{ kg/L}$ ($n = 6$) en el segundo trimestre; y $0,41 \pm 0,17 \text{ kg/L}$ ($n = 6$) en el tercer trimestre. En el primer trimestre todas las pacientes presentaron concentraciones plasmáticas dentro de intervalo terapéutico ($1,64 \pm 0,5 \text{ mg/L}$), mientras que en el segundo trimestre ($1,83 \pm 1,33 \text{ mg/L}$) y tercer trimestre ($1,43 \pm 0,81 \text{ mg/L}$) únicamente presentaron concentraciones plasmáticas dentro del intervalo terapéutico cuatro pacientes de seis. Durante el primer y tercer trimestre ninguna paciente presentó crisis, mientras que en el segundo trimestre la incidencia fue del $33,3\%$ ($n = 6$). Las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en estado estacionario de las pacientes con crisis fueron de $1,3 \text{ mg/L}$ y $0,56 \text{ mg/L}$. Todos los niños nacieron sanos sin ninguna malformación y se produjo un aborto durante el segundo trimestre en una paciente incluida en un programa de fecundación in vitro.

Conclusiones: Los resultados de este estudio reflejan que a pesar de un aumento progresivo de la dosis diaria de lamotrigina conforme avanza el embarazo la Cp de lamotrigina previo al parto disminuyó en un 12% con respecto al primer trimestre. La elevada variabilidad intra e interindividual de lamotrigina en la población de mujeres embarazadas hace necesaria la estrecha monitorización de este fármaco durante la gestación para realizar un ajuste posológico individualizado.

795. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA QMS (MICROGENICS) EN ARCHITECT C4000 PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LAMOTRIGINA

M. Monedero Ramos, E. Saiz González, M.J. Hernández Arroyo, A. Aparicio Fernández, A. Domínguez-Gil Hurlé y M.V. Calvo Hernández

Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Objetivos: Validar el inmunoensayo QMS (Quantitative Mycrosore System,) adaptado al Architect C4000 (Abbott) para la cuantificación de la lamotrigina en suero.

Material y métodos: Siguiendo las instrucciones del laboratorio proveedor del inmunoensayo QMS (Microgenics) la técnica fue adaptada al analizador Architect C4000 (Abbott) para la determinación de las concentraciones séricas de lamotrigina. Esta técnica fue validada mediante el estudio de la imprecisión, exactitud, linealidad y límite de cuantificación. Se estudió la precisión intradía e interdía mediante el análisis de 20 replicados de los controles de calidad del laboratorio así como de 2 pools de muestras de pacientes. El estudio de linealidad se realizó mediante diluciones seriadas de una muestra que contenía $40 \mu\text{g/ml}$, realizando los análisis por duplicado y estableciendo la relación existente entre las concentraciones predichas (CP) y las concentraciones observadas (CO). En el análisis de sensibilidad se determinó el límite de detección (LDD) mediante el análisis de 10 replicados de un pool de muestras de pacientes que no recibían lamotrigina ni ninguna otra sustancia con interferencia conocida. En el estudio de la linealidad se determinó la concentración más baja a la que se observa una recuperación y una precisión aceptables (coeficiente de variación $< 20\%$), fijándose ésta como el límite de cuantificación (LDC). Finalmente, la técnica QMS fue comparada con HPLC determinando por ambos métodos las concentraciones séricas de lamotrigina en 52 pacientes que recibían el fármaco.

Resultados: Las concentraciones de lamotrigina de los controles utilizados en el análisis de imprecisión eran de 2, 13 y $25 \mu\text{g/ml}$ y las concentraciones de los pools de muestras de pacientes mostraron valores medios ($\pm \text{DE}$) $3,7 \pm 0,1$ y $9,9 \pm 0,20 \mu\text{g/ml}$. Los coeficientes de variación interdía e intradía fueron inferiores al 10% en todos los casos. El LDD se fijó en $0,7 \mu\text{g/ml}$, que corresponde al

valor medio+ 3DE de 10 replicados de un pool de muestras que no contenían lamotrigina. El LDC se estableció en 1,5 µg/ml. La técnica demostró ser lineal en el rango de concentraciones comprendido entre 40 y 1,5 µg/ml, con valores de recuperación comprendidos entre 101 y 112%, mostrando la siguiente relación lineal: $CO = 1,05 \times CP + 0,18$; $r^2 = 0,999$. El análisis de regresión lineal de las concentraciones de lamotrigina obtenidas en las muestras de pacientes por ambos métodos demostró la siguiente relación: $Lamotrigina_{QMS} = 0,905 \times Lamotrigina_{HPLC} - 0,188$; $r^2 = 0,975$.

Conclusiones: La técnica de inmunoensayo QMS de lamotrigina aplicada al analizador Architect C4000 (Abbott) presenta parámetros de imprecisión, inexactitud, sensibilidad y linealidad adecuados para la determinación rutinaria de las concentraciones séricas de lamotrigina en muestras de pacientes. Este método de análisis puede constituir una alternativa válida para la monitorización de lamotrigina en aquellos laboratorios donde no se dispone de HPLC.

1064. VALORACIÓN DE LA NECESIDAD DE MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA EN NEONATOS PREMATUROS CON SEPSIS NOSOCOMIAL

B.M. Muñoz Cejudo, C. Blázquez Romero, E. Vila Torres, S. Ibáñez García, R. Lozano Toledo y C. Encinas Barrios

Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real. España.

Objetivos: Analizar las concentraciones plasmáticas de vancomicina en neonatos prematuros críticos con el fin de identificar posibles oportunidades de mejora a través de la intervención farmacéutica en el ajuste posológico mediante la monitorización farmacocinética.

Material y métodos: Análisis retrospectivo mediante revisión de historias clínicas (junio 2008 a mayo 2010) de neonatos prematuros (RNPT) diagnosticados de sepsis nosocomial en tratamiento con vancomicina con al menos dos mediciones de la concentración plasmática valle (Cmin) en estado estacionario. El ajuste posológico fue realizado por el médico según nomograma de dosificación en función del peso (10 mg/Kg por dosis), edad posconcepcional (PMA) y posnatal (EPN). Los intervalos de dosificación fueron: $c/18h$ si $PMA \leq 29 + EPN$ 0-14, $c/12h$ si $PMA \leq 29 + EPN > 14$ o PMA 30-36+EPN 0-14 o PMA 37-44+EPN 0-7 y $c/8h$ si PMA 30-36+EPN > 14 o PMA 37-44+EPN > 7 . La técnica analítica empleada para la determinación de los niveles plasmáticos de vancomicina fue inmunoinhibición turbidimétrica con un coeficiente de variación medio de 8,45% y un límite de detección de 0,1 µg/ml. El intervalo terapéutico considerado como objetivo para la clasificación de las Cmin fue de 7-15 mcg/ml. Variables analizadas: sexo, edad gestacional en semanas (EG) [RNPT moderado si 31-36; RNPT extremo si < 28], PMA (semanas), EPN (días), peso al nacimiento (Kg) [bajo peso si < 2.500 g, muy bajo peso si 1.500-1.000 g y extremado bajo peso si < 1.000 g], talla (cm), peso (Kg) el día de determinación, dosis (mg/Kg/día), creatinina (mg/dl), urea (mg/dl), Cmin (µg/ml). Los resultados se han expresado como media y desviación estándar (variables cuantitativas) y distribución de frecuencias (variables categóricas).

Resultados: El nº de neonatos incluidos fue 15 (66,67% hombres, 33,33% mujeres) con un total de 50 determinaciones. Las características biométricas de los RNPT al nacimiento fueron: EG (27,4 \pm 3,16), peso (0,91 \pm 0,36), talla (34,71 \pm 2,87). El 60% eran RNPT extremo (88,9%: < 1.000 g; 11,1%: 1.500-1.000 g) y el 40% RNPT moderado (50%: < 1.000 g; 33,3%: 1.500-1.000 g; 16,7%: 2.500-1.500 g). Las variables registradas en el momento de la determinación fueron: PMA (30,31 \pm 3,53), EPN (21,06 \pm 11,24), creatinina

(0,80 \pm 0,56) y urea (46,78 \pm 38,40). La dosis diaria media fue de (18,47 \pm 6,52) mg/Kg. El resultado de los criterios de valoración se detalla a continuación: 22% Cp < 7 µg/ml (45,5%: PMA ≤ 29 ; 45,5%: PMA 30-36; 9,1%: 37-44); 40% Cp: 7-15 µg/ml (50%: PMA ≤ 29 ; 40%: PMA 30-36; 10%: 37-44); 38% Cp > 15 µg/ml (63,2%: PMA ≤ 29 ; 36,8%: PMA 30-36).

Conclusiones: El 60% de las Cmin de vancomicina determinadas en nuestra población se encontraban fuera del intervalo terapéutico objetivo, con una tendencia a la sobredosificación en el grupo PMA ≤ 29 . A pesar del pequeño tamaño muestral, estos datos sugieren al Servicio de Farmacia la oportunidad de iniciar la monitorización farmacocinética de vancomicina en RNPT con el fin de incrementar el porcentaje de Cmin dentro del intervalo objetivo y contribuir así en la seguridad y efectividad del tratamiento.

604. VANCOMICINA: PROPUESTA DE UN INDICADOR DE EFECTIVIDAD

M.T. Salas Rivera, M.A. Olmo Revuelto y R. Almendros Muñoz

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

Objetivos: 1) Evaluar la efectividad de los tratamientos de vancomicina, de al menos 7 días de duración, en pacientes con aislamientos sensibles al antibiótico. 2) Analizar la relación entre el cociente concentración plasmática valle (Cmin)/CMI, y la efectividad del tratamiento. La utilización de AUC/CMI que ha demostrado su relación con ésta no es de utilidad en la práctica clínica diaria, por lo que valoramos la Cmin, parámetro relacionado con AUC.

Material y métodos: estudio observacional prospectivo de 6 meses de duración (noviembre 2010-abril 2011). Se elaboró una hoja de recogida de datos de los pacientes tratados y monitorizados con vancomicina con los siguientes campos: situación clínica e infecciosa, cultivos realizados, bacterias aisladas, concentración mínima inhibitoria (CMI), antibióticos concomitantes, duración del tratamiento, motivo de la suspensión y seguimiento 4 semanas tras la suspensión.

Resultados: Durante el periodo de estudio fueron tratados con vancomicina 98 pacientes. Se excluyeron del análisis 82 pacientes: 44 por tener una duración del tratamiento inferior a 7 días, 23 por presentar cultivos iniciales negativos, 8 por estar sometidos a hemodiálisis, 4 por aislamientos de bacterias fuera del espectro de vancomicina, 2 por no tener cultivos pedidos y 1 que tras aislarse un *S. aureus* meticilín sensible cambió a cloxacilina. En los 16 pacientes estudiados hubo 24 aislamientos: 7 *S. epidermidis*, 6 *S. aureus* meticilín resistente, 2 *S. hominis*, 2 *S. haemolyticus*, 2 *E. faecium*, 1 *S. pneumoniae*, 1 *S. pyogenes*, 1 *S. capitis* y 1 *S. gallolyticus*. Seis de los pacientes tenían más de un microorganismo sensible a vancomicina. Las muestras de las que se obtuvieron fueron: 13/23 (56,5%) hemocultivo, 4/23 (17,4%) punta de catéter y 6/23 (26,1%) de otros. La duración media de los tratamientos fue de 16,8 (\pm 9,8) días. La media de las concentraciones valle (Cmin) fue de 20,4 (\pm 5,3) µg/mL. La distribución de las CMI fue: $< 0,5$ µg/mL 4 casos, ≤ 1 µg/mL 10 casos, 1,5 µg/mL 2 casos, 2 µg/mL 4 casos y 4 µg/mL 1 caso. No se han podido conseguir datos de CMI de 2 muestras que se procesaron manualmente. La media de la relación Cmin/CMI fue de 21,6 (\pm 11,3). Los resultados clínicos de los 16 tratamientos estudiados fueron: 12/16 (75%) curación clínica; 1/16 (6,25%) con *S. pyogenes* en edemas paracervicales, que tras 4 semanas experimentó una notable mejoría y al alta se le prescribió linezolid oral, tras un mes de seguimiento el paciente no reingresó en nuestro hospital; 1/16 (6,25%) no presentó mejoría tras 31 días en tratamiento y se sustituyó la vancomicina por teicoplanina, tras 2 meses continúa

ingresada y en tratamiento con teicoplanina; 2/16 (12,5%) fueron exitos: uno con *E. faecium* y el otro con *S. aureus* meticilín resistente.

Conclusiones: La curación clínica se produjo en el 75% de los pacientes de nuestro estudio. Sería necesario estudiar un mayor número de pacientes para poder establecer una relación entre C_{min}/C_MI y efectividad. Dado que se excluyen el 45% de los pacientes por duración de tratamiento < 7 días se debería analizar las indicaciones en estos casos.

farmacocinético de la vancomicina en los pacientes durante su estancia en UCI y su posterior traslado a la unidad de hospitalización que puede ser debido al escaso número de pacientes incluidos.

737. VARIACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE VANCOMICINA EN PACIENTES CRÍTICOS

N. Cano Cuenca, F.J. Rodríguez Lucena, L. Soriano Irigaray, C. Matoses Chirivella, F.J. Maiques Llácer y A. Navarro Ruiz

Hospital General Universitario de Elche. Alicante. España.

Objetivos: Analizar la variación en los parámetros farmacocinéticos de vancomicina de los pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y tras el alta a una unidad de hospitalización en un hospital terciario.

Material y métodos: Estudio retrospectivo desde enero 2010 hasta abril de 2011, se incluyeron los pacientes tratados con vancomicina durante su estancia en UCI y tras su traslado a otra unidad de hospitalización, con registros de monitorizaciones durante ambos períodos (intensivos y planta). Los datos registrados fueron: NHC, edad, peso, talla, pauta posológica, concentración plasmática, creatinina sérica, fecha y hora de la extracción y de las administraciones. Los datos fueron introducidos en el programa PKS v.1.1[®], y analizados con 2 modelos distintos: “vancomicina en pacientes adultos” y “vancomicina en pacientes críticos”. Se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos mediante estimación bayesiana y no lineal: volumen de distribución (Vd), aclaramiento plasmático (Clp), constantes de distribución K₁₂ y K₂₁. El análisis de los dos períodos se realizó mediante la prueba t de Student de datos apareados.

Resultados: Durante el estudio se evaluaron 13 pacientes (69,2% hombres, 62 años, 73 kg), en los que se realizaron 62 determinaciones de vancomicina, 37 en UCI y 25 en planta. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos aplicando el método bayesiano en un modelo de pacientes críticos fue respectivamente (UCI/Planta): Vd 24,64 (SD4,31)/23,72 (SD2,82) litros, Clp 76,75 (SD39,76)/78,42 (SD24,15) ml/min, K₁₂ 1,17 (SD0,16)/1,08 (SD0,07) h⁻¹, K₂₁ 0,46 (SD0,05)/0,55 (SD0,24) h⁻¹. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos aplicando el método bayesiano en un modelo de pacientes adultos fue respectivamente: (UCI/Planta): Vd 16,08 (SD2,80)/15,58 (SD1,76) litros, Clp 75,92 (SD41,76)/66,85 (SD31,23) ml/min, K₁₂ 1,19 (SD0,19)/1,14 (SD0,18) h⁻¹, K₂₁ 0,44 (SD0,07)/0,46 (SD0,06) h⁻¹. También se aplicó el ajuste no lineal para ambos modelos, que produjo siempre una menor suma de cuadrados pero unos datos de los parámetros farmacocinéticos muy dispersos, por lo que se decidió no utilizarlo en el posterior análisis. No se observaron diferencias significativas entre el Vd de vancomicina en los pacientes cuando estaban en UCI o en otra unidad aplicando ambos modelos (modelo pacientes críticos p = 0,17, modelo pacientes adultos p = 0,34). No se encontraron diferencias significativas en el Clp del fármaco (modelo pacientes críticos p = 0,79, modelo pacientes adultos p = 0,019). Aplicando el método bayesiano en el período de ingreso en UCI se consigue un mejor ajuste utilizando el modelo de pacientes críticos, y en el período de planta el modelo de pacientes adultos.

Conclusiones: Los cambios fisiopatológicos del paciente durante su ingreso pueden modificar sus parámetros farmacocinéticos. En el presente estudio no se verifica el diferente comportamiento