



**Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut
de Catalunya i de Balears**



Societat Catalana de Farmacologia

Monitoratge de la terapèutica amb aminoglicòsids i glucopeptids



**Dra. Ana M^a Barriocanal
Farmacòloga Clínica**

Objectius de la xerrada

- ▶ Conèixer conceptes
 - Monitoratge de fàrmacs amb finalitat terapèutica
 - Farmacocinètica
- ▶ Criteris d'utilitat. Cost-Benefici (perquè fer-ho)
- ▶ Situacions en què està indicat (quan fer-ho)
- ▶ Procediments bàsics per a l'extracció (com fer-ho)
- ▶ Característiques bàsiques d'aminoglicòsids i vancomicina:
 - Dosis aconsellades
 - Moment de monitoratge
 - Nivells plasmàtics aconsellats



Monitoratge de fàrmacs amb finalitat terapèutica

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) に基づく抗菌薬の適正使用

森田邦彦

YAKUGAKU ZASSHI 131(10) 1407—1413 (2011) © 2011 The Pharmaceutical Society of Japan

1407

—Review—

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) に基づく抗菌薬の適正使用

森田邦彦

Optimization of Antimicrobial Therapy Based on Therapeutic Drug Monitoring

Kunihiko MORITA



Monitoratge de fàrmacs amb finalitat terapèutica

Conjunt d'accions necessàries per a assolir en els pacients, de forma individualitzada, una resposta terapèutica eficaç i segura

Mesurant un paràmetre químic
de laboratori
(nivell plasmàtic de fàrmac)



Adeqüada interpretació mèdica

Prescripció individualitzada de fàrmacs



Mantenint concentracions dintre d'un rang
Minimitzant toxicitat
Maximitzant benefici en el menor temps



Farmacocinètica (PK)

Estudia el curs temporal de les concentracions i quantitats dels fàrmacs i dels seus metabòlits en els líquids biològics, teixits i excretes



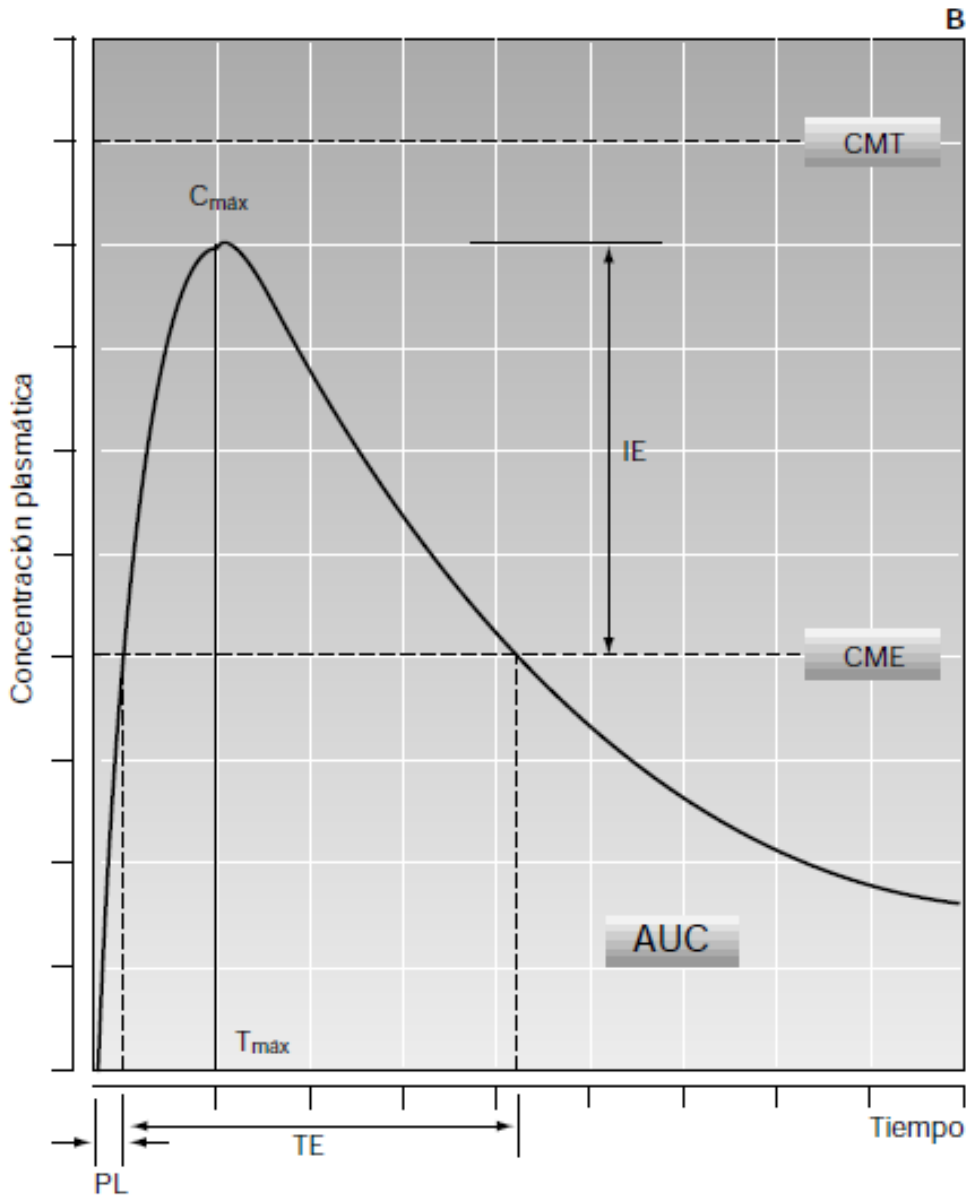
Fàrmac

L (aLliberació)
A (Absorció)
D (Distribució)
M (Metabolisme)
E (Excreció)

Conceptes:

- Volum de distribució (Vd)
- Biodisponibilitat
- Aclariment
- Semivida d'eliminació ($t_{1/2}$)
- Rang terapèutic





Curva de paràmetres PK

$$C_{\max} = \text{Dosi} / V_d$$

CMT: Concentració mínima tòxica

CME: Concentració mínima eficaç

AUC: Area sota la curva

IE: Intensitat de l'efecte

TE: Temps eficaç

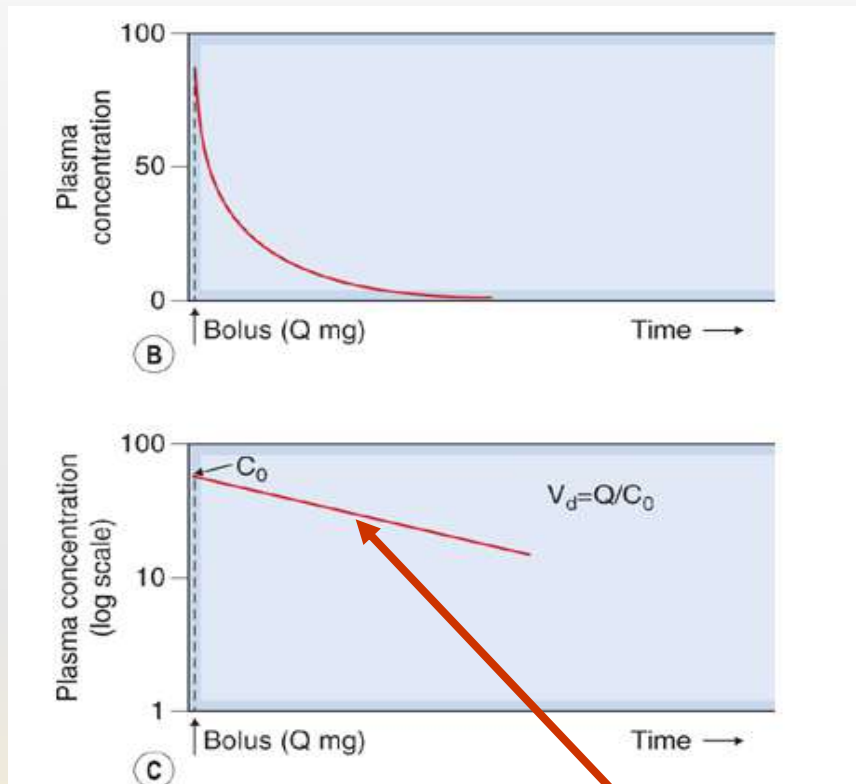
PL: Període de latència

PK. Cinètica d'eliminació

Cinètica d'ordre 1

Representació numèrica

Representació semilogarítmica



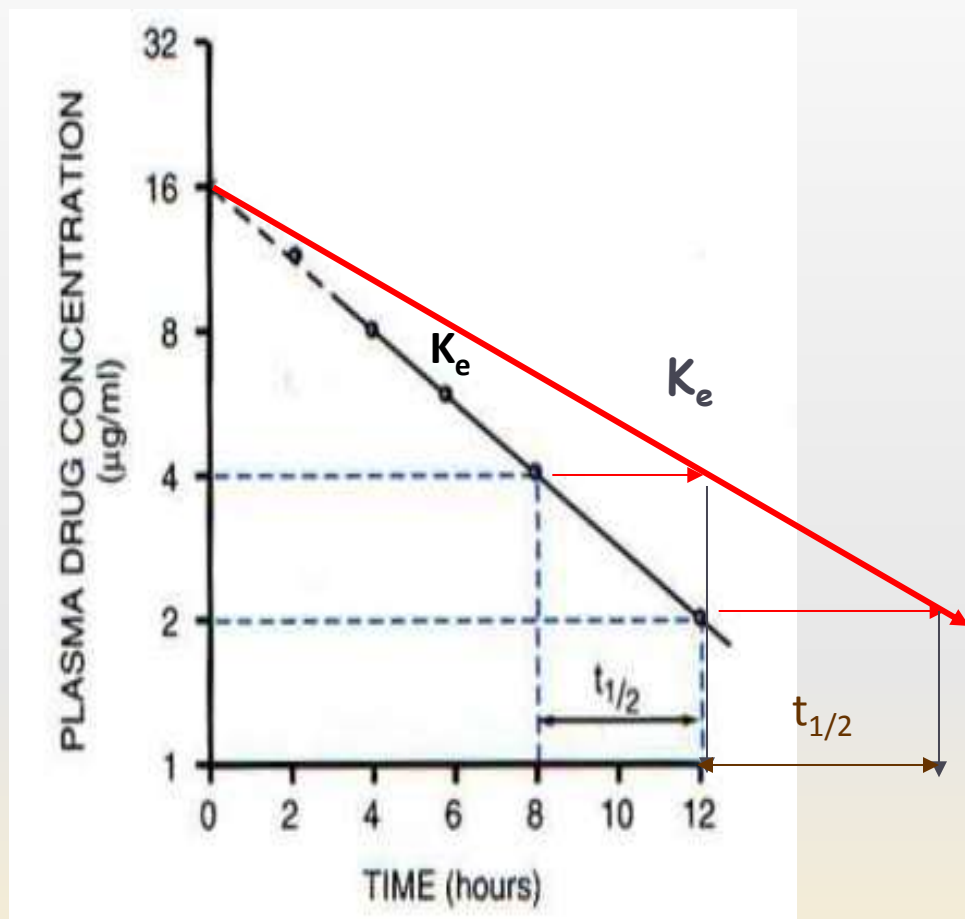
Pendent de la recta = K_e

PK. Cinètica d'eliminació

Semivida d'eliminació ($t_{1/2}$):

Temps en què la concentració plasmàtica d'un fàrmac es redueix a la meitat

$$t_{1/2} = 0,693 / K_e$$



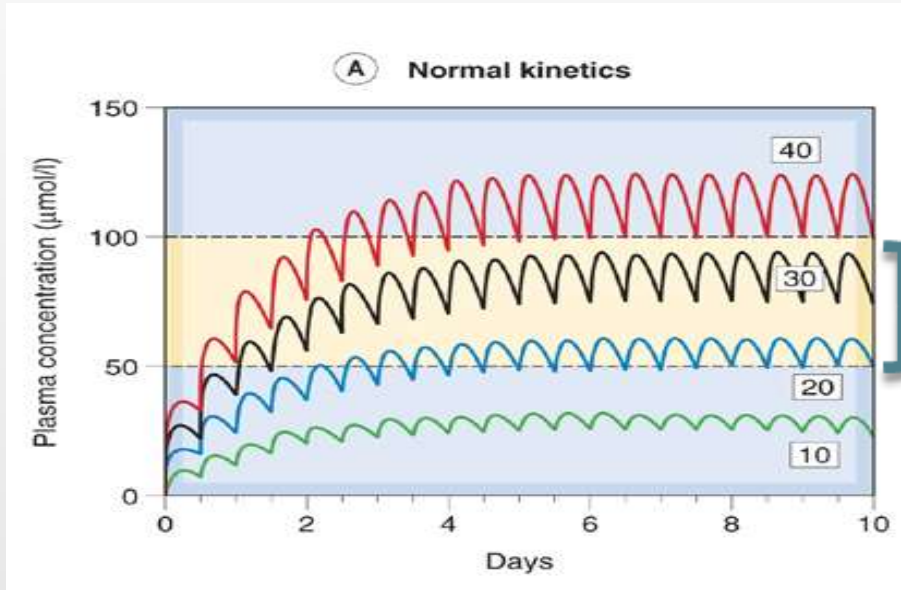
PK. Cinètica d'eliminació

Es considera eliminat un 97% del fàrmac quan transcorren 5 $t_{1/2}$

% dosi remanent	Nº de semivida	% dosi eliminat
100	0	0
50	1	50
25	2	75
12,5	3	87,5
6,250	4	93,750
3,125	5	96,875



PK. Equilibri estable i rang terapèutic



Valors de referència per monitoritzar:
RANG TERAPÈUTIC

Nivells plasmàtics oscil·lant dins dels marges terapèutics establerts en equilibri estable ($5 t \frac{1}{2}$)



Therapeutic range

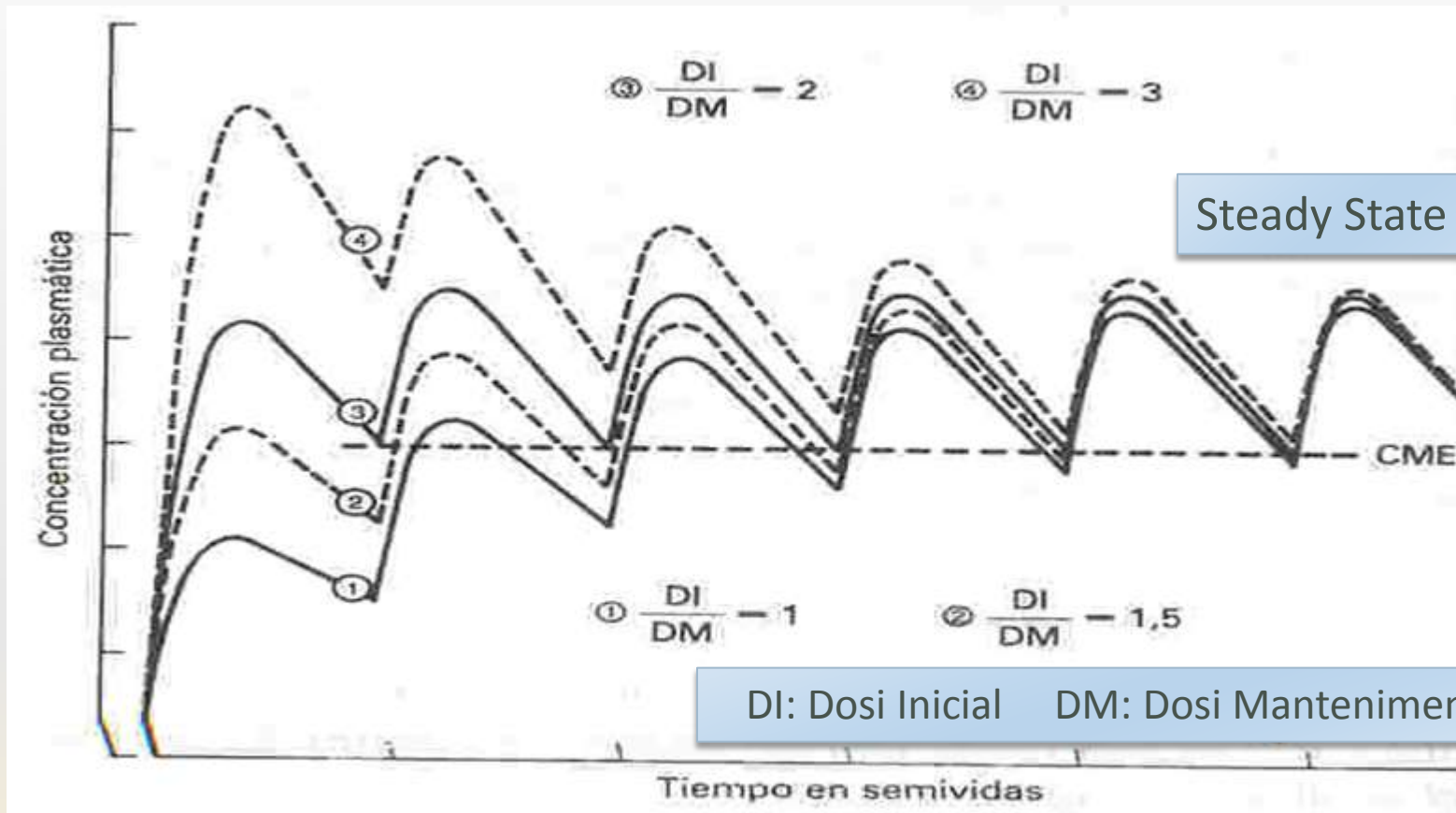
10

Dose ($\mu\text{mol/kg}$)

Rang et al: Rang & Dale's Pharmacology, 7e

Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved.

PK. Dosi inicial i equilibri estable



Factors implicats en la relació Dosi-Efecte

Variabilitat de la resposta a un règim de tractament

- Compliment
- Errors de dosificació
- Massa i volum tisular i corporal
- Interaccions

- Estat del pacient
- Factors genètics
- Interaccions
- Tolerància

Pharmacokinetic
variability

Pharmacodynamic
variability

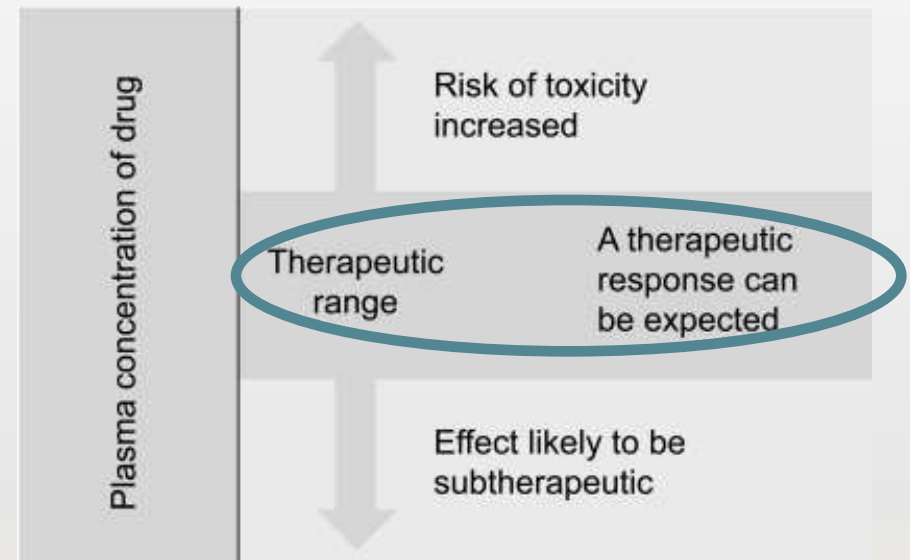


Figure 1 Pharmacokinetics and pharmacodynamics contribute to variability in the relationship between drug dose and response.

Monitoratge de fàrmacs amb finalitat terapèutica

Habitualment no es pot mesurar concentracions del fàrmac al lloc d'acció

La concentració plasmàtica és un valor surrogat aproximat de la tisular



Kang JS, Lee MH.
Overview of therapeutic drug monitoring.
Korean J Intern Med. 2009;24(1):1-10

Monitoratge de fàrmacs amb finalitat terapèutica

Monitoritzar no és factible ni justificable en tots els fàrmacs.

Respecte als antimicrobians

- Objectius:
 - Augmentar l'efectivitat dels antimicrobians
 - Limitar els efectes adversos
- Desenvolupament clínic limitat a:
 - Aminoglucòsids:
 - Gentamicina
 - Amikacina
 - Tobramicina
 - Vancomicina (glucopèptid)



Criteria d'utilitat / necessitat

- ▶ Bona correlació entre nivell plasmàtic i efecte del fàrmac (terapèutic i/o tòxic)
- ▶ Intèrval òptim de referència establert
- ▶ Mitjà analític asequible i fiable
- ▶ Coneixement de factors PK/PD que alteren els nivells sèrics
- ▶ Àmplia variabilitat interindividual en relació dosi/nivell
- ▶ Fàrmac sense metabòlits actius importants



Indicacions: quan està justificat fer-ho?

- ▶ Individualitzar la dosi per assegurar eficàcia (a l'inici o durant el tractament)
- ▶ Detectar tractament insuficient
- ▶ Sospitar i evitar toxicitat
- ▶ Detectar i monitoritzar interaccions
- ▶ Dificultat per ajustar dosis (UCI)
- ▶ Canvis a l'estat clínic del pacient



Cost - Benefici

▶ BENEFICIS:

Directes:

- Disminució de
 - Durada de la malaltia
 - Estança hospitalària
 - Esdeveniments adversos
 - Resistència antibiòtica
- Augment de la supervivència

Indirectes:

- Millora hàbits de prescripció
- Coneixement d'interaccions
- Identifica incompliments terapèutics

▶ COSTOS:

Directes:

- Riscos de l'extracció
- Cost de les determinacions

Indirectes:

- Temps de metges, infermeres i personal de laboratori
- Risc d'ús inadequat de les determinacions



Cost – Benefici. Exemples

- ▶ Estudi prospectiu en 4 hospitals
 - 105 pacients amb MTF
 - 127 sense MTF
 - ▶ **Descens de mortalitat** en pacients amb infecció a l'ingrés (p:0,023)
 - 48 amb MTF: 1 mort
 - 62 sense MTF: 9 morts
 - ▶ **Disminució de dies hospitalitzats** (p: 0,045)
 - 20,0 (+/- 1,4) amb MTF
 - 26,3 (+/-2,9) sense MTF
 - ▶ **Menor nefrotoxicitat**
 - 2,9% amb MTF
 - 13,4% sense MTF
 - ▶ **Menor Cost total** (p < 0,05)
- ▶ Estudi poblacional en 199.082 pacients en 961 hospitals
 - ▶ En hospitals sense MTF:
 - **Taxes de mortalitat** 6,7 % més altes
 - **Durada d'hospitalització** 12,3% superior
 - **Cost mèdics** 6,3 % superior
 - **Cost dels fàrmacs** 8,1 % superior
 - **Cost de laboratori** 7,8% superior
 - **Pèrdua auditiva** 46,4 % superior
 - **Empitjorament renal** 33,9%

Van Lent-Evers NA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis . *Ther Drug Monit.*1999;21(1):63-73

Bonc CA. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. *Am J Health Syst Pharm.*2005;62(15):1596-605

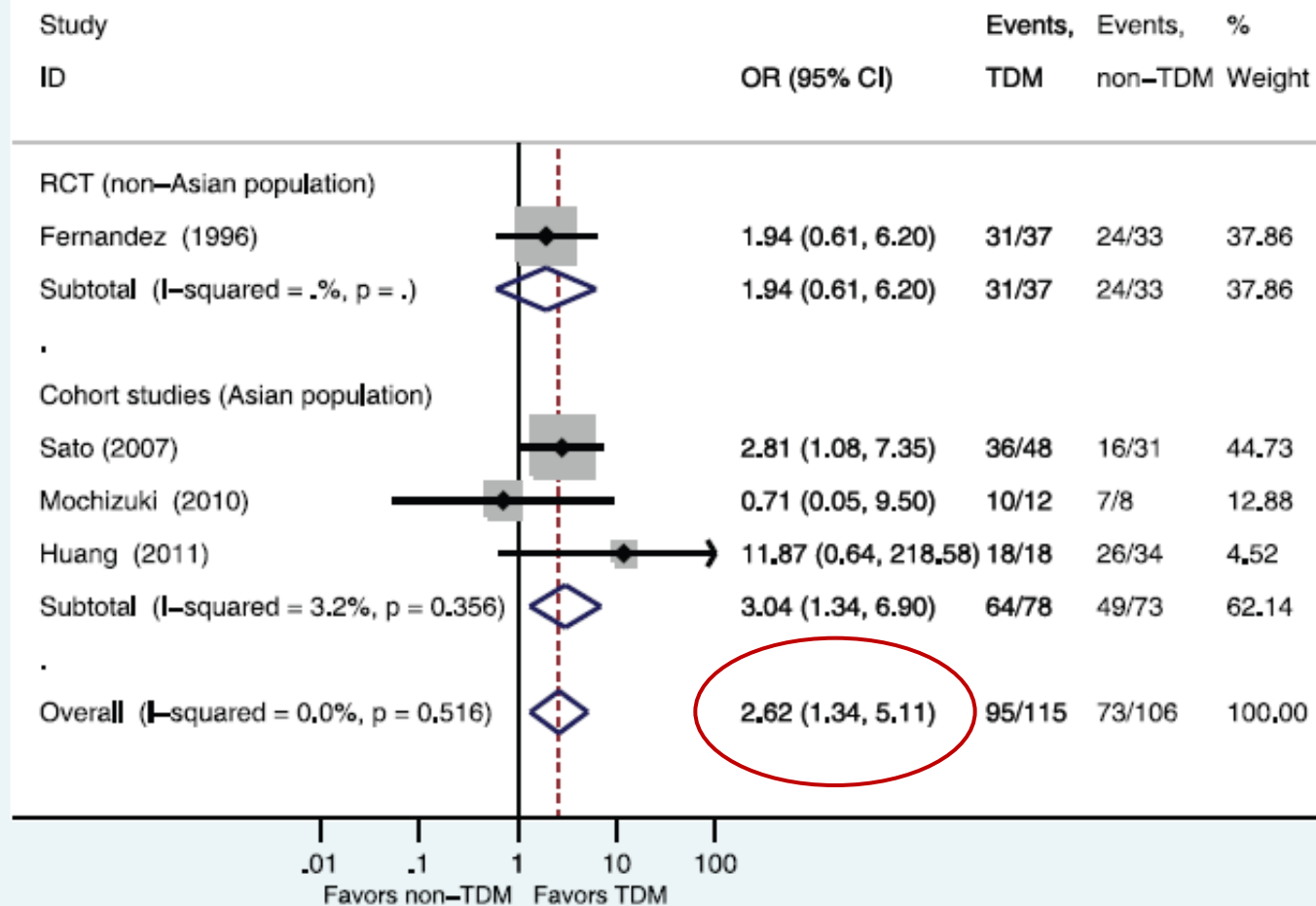


Figure 2. Odds ratios of clinical efficacy: TDM versus non-TDM. Test of clinical efficacy for overall effect: $Z = 2.82$ $P = 0.005$; test of clinical efficacy in cohort studies for overall effect: $Z = 2.65$ $P = 0.008$; test of clinical efficacy in RCT for overall effect: $Z = 1.12$ $P = 0.265$.
doi:10.1371/journal.pone.0077169.g002

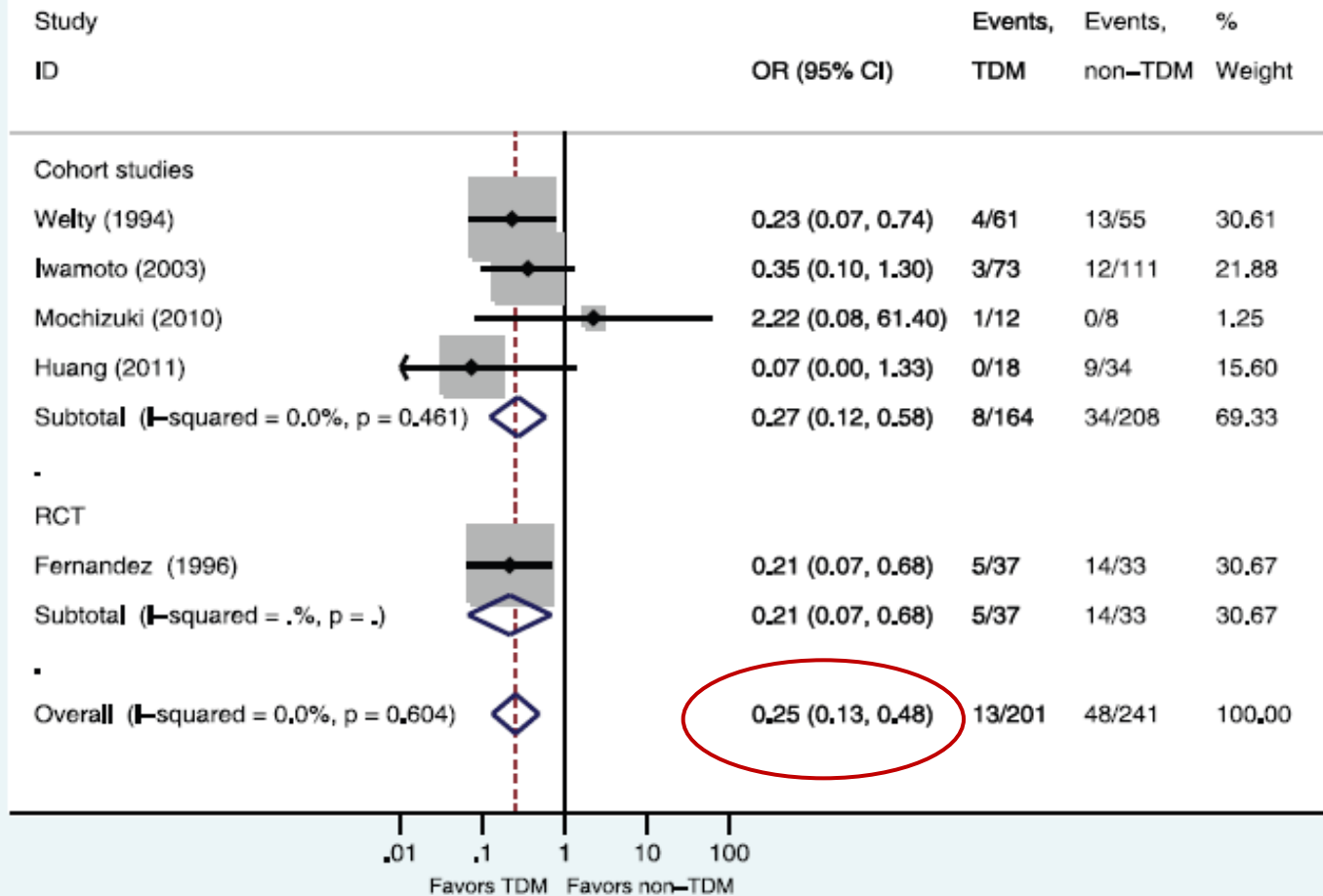


Figure 3. Odds ratios of nephrotoxicity (subgroup analysis by design): TDM versus non-TDM. Test of nephrotoxicity for overall effect: $Z = 4.17$ $P < 0.0001$; test of nephrotoxicity in cohort studies for overall effect: $Z = 3.31$ $P = 0.001$; test of nephrotoxicity in RCT for overall effect: $Z = 2.60$ $P = 0.009$.

Informació i dades requerides

- ▶ Del pacient
 - Sexe, edat, pes, antecedents i malalties concomitants
 - Funció renal, hepàtica, proteïnes, electròlits
 - Resposta al tractament
- ▶ De la malaltia que motiva el tractament
 - Indicació: Profilaxi / Terapèutic (microbiologia, CMI)
 - Resposta al tractament, toxicitats
- ▶ De la mostra
 - Data, hora i lloc de l'extracció



Informació i dades requerides

▶ Del tractament

– Actual:

- Preparat farmacèutic, data d'inici, dosi, via i interval d'administració
- Data i hora de l'administració de la dosi prèvia
- Medicació concomitant (Interaccions)

– De 2-3 dies previs

- Canvis de pauta

▶ Del motiu del monitoratge

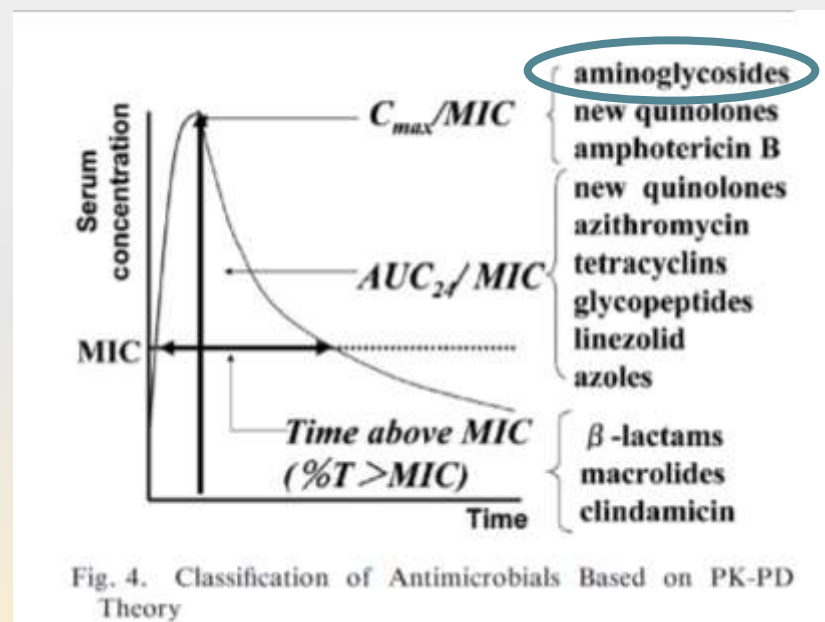
- Sospita de toxicitat, fracàs terapèutic, control periòdic



Aminoglucòsids

► Característiques:

- Activitat bactericida contra Cocs Gram +, Bactèries Gram -, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella*
- Activitat concentració-depenent: taxa d'erradicació bacteriana relacionada amb la C_{max}
- Efecte post antibiòtic (EPA) entre 0,5 i 7 hores



Efecte post antibiòtic (EPA)

- ▶ Capacitat d'un antibiòtic de suprimir el creixement bacterià, que persisteix després d'una exposició limitada o breu a l'antimicrobià, amb concentracions $< \text{CMI}$.

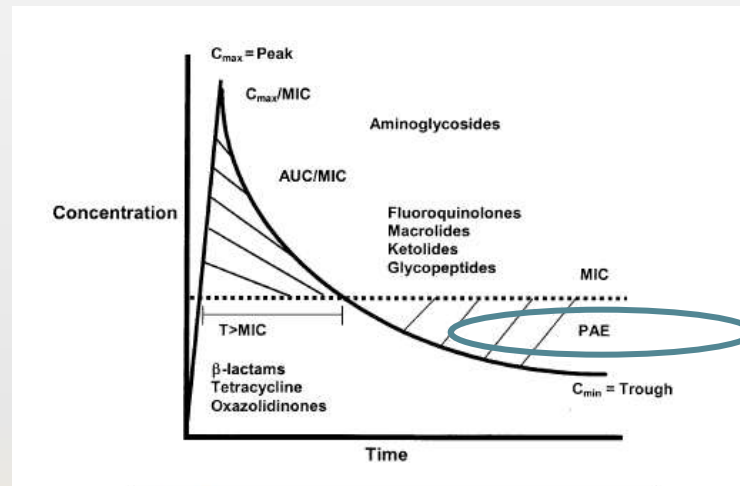


Fig 1. Pharmacodynamic parameters found to be important in describing the efficacy of different antibiotics. AUC, area under the concentration-time curve; C_{\max} , maximum concentration; C_{\min} , minimum concentration; MIC, minimum inhibitory concentration; PAE, postantibiotic effect; T, time.

Ryback MJ. Pharmacodynamics: Relation to antimicrobial resistance.

Am J Inf Cont. 2006;34(5):S38-S45

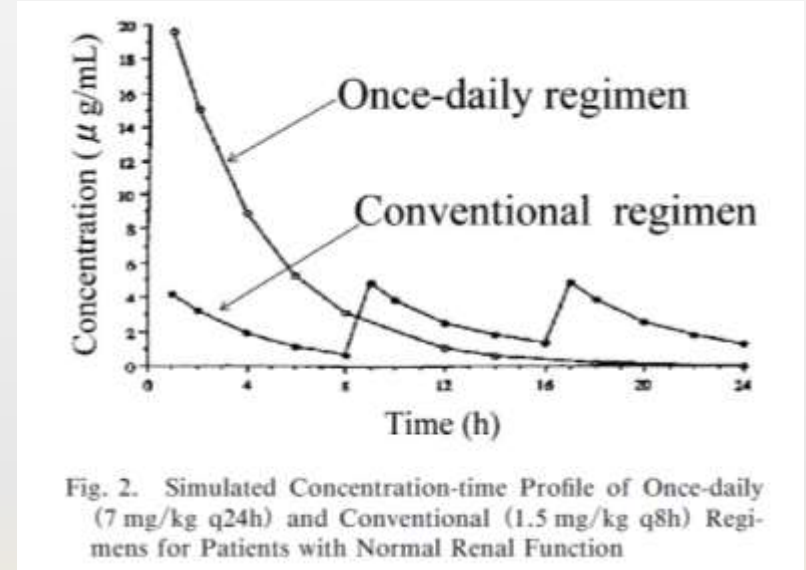
Efecte post antibiòtic

- ▶ Descrit inicialment per germens Gram \oplus , també s'observa per bacteries Gram \ominus
- ▶ Amb antibiòtics que inhibeixen la síntesi proteica o d'àcids nucleics (aminoglucòsids, fluorquinolones, moderadament en glicopèptids)
- ▶ Durada definida per la combinació AB / Microorganisme:
Metronidazol, clindamicina, cloramfenicol: EPA contra anaerobis G-
- ▶ Permet l'administració en dosi amb interval de dosificació estés, sense risc de fallida terapèutica.



Aminoglucòsids

- ▶ Promoció de règimens de dosi amb interval de dosificació estès o ampliat (administració única diària) per assolir ratio (C_{\max}/CMI) >10
- ▶ Amikacina 15-20 mg/Kg/dia
- ▶ Gentamicina 5-7 mg/Kg/dia



Aminoglucòsids

Patient groups where use of extended interval dosing is controversial, lacks adequate data, or should be avoided

- Neonatal and paediatric infections*
- Pregnancy
- Burns affecting >20% of total body surface area
- Cystic fibrosis*
- Endocarditis with Gram positive bacteria (**Sí per *Streptococcus* i *Enterococcus de vàlvula nativa***)
- Creatinine clearance of <20 mL/min

Adapted from Brunton et al³ and the *British National Formulary*

*Emerging evidence suggests that extended interval dosing is safe in this patient group

➤ Possible toxicitat:

- Renal: monitoritzar
- Òtica (coclear, vestibular)
 - Avisar al pacient
 - Valorar a l'inici
 - Revaloració setmanal

BMJ

BMJ 2012;345:e6354 doi: 10.1136/bmj.e6354 (Published 27 September 2012)

BMJ 2012;345:e6354

RATIONAL TESTING

Monitoring aminoglycoside level

Aminoglucòsids. Procediment bàsic d'extracció

- ▶ **No extreure la mostra de la via d'administració**
 - Punció més distal o del membre oposat
- ▶ **Nivells vall:**
 - Entre 30 minuts abans de la següent dosi i immediatament abans
- ▶ **Nivells pic :**
 - Administració IV: 30 minuts després de finalitzada la infusió
 - Administració IM: 60 a 90 minuts després de l'administració
- ▶ **Temps de mostreig un cop assolit l'equilibri estable**
 - Règim convencional: a la tercera dosi (en les primeres 12 a 24 hores si funció renal normal: $t_{1/2}$ 2-3h)
 - Règim d'ampliació d'interval: des de la primera dosi.
- ▶ **En hemodiàlisi**
 - Administració i mostreig un cop finalitzada la diàlisi



Aminoglucòsids

- ▶ Es monitoritzen per diferents mitjans:
 - Nivell vall (trough): informa de possible toxicitat renal
 - Nivells vall i pic (peak). El pic assegura eficàcia sembla sense relació amb ototoxicitat (coclear o vestibular)
 - Nomogrames (Hartford)
 - Ratio AUC_{24}/CMI
 - Ratio C_{max}/CMI
 - Sitemes Bayesians



Recommandations

Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring

III - Pharmacokinetic/pharmacodynamic objective (Pk/Pd) of aminoglycoside therapy

The bactericidal activity of aminoglycosides is “concentration-dependent”. This bactericidal activity comes with a prolonged post-antibiotic effect (PAE) and adaptive resistance to the 1st dose (decreased speed of bactericidal activity, increase of MIC, and decrease of PEA length after the 1st injection). **The therapeutic effect is the highest if the C_{max}/MIC ratio is ≥ 8 to 10 (the dose used should allow reaching plasmatic concentration peaks equal to at least 8-10 times the MIC).**

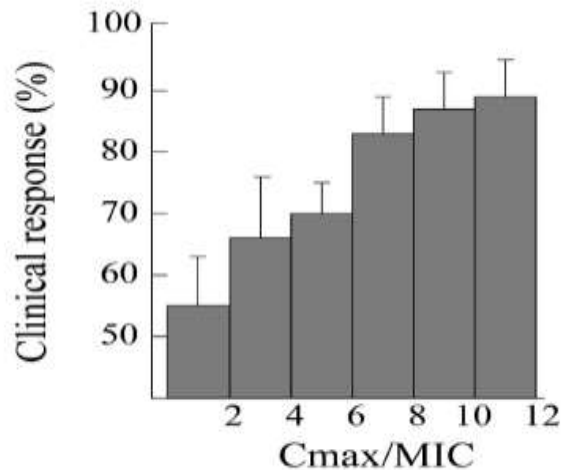


Fig. 5. Relationship between Maximal Peak Concentration/MIC Ratio and Clinical Response of Aminoglycosides

Morita K. Optimization of antimicrobial therapy based on therapeutic drug monitoring. *Yakugaku Zasshi*. 2011;131(10):1407-13.

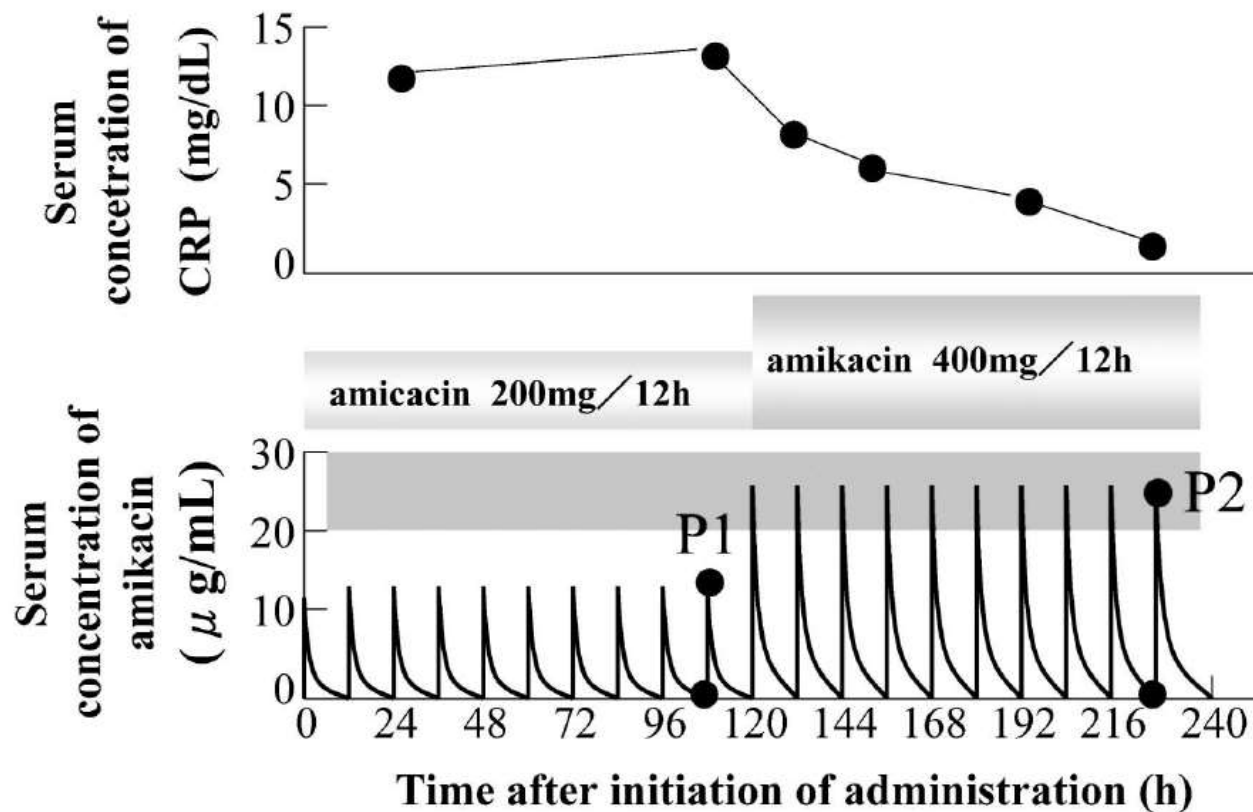


Fig. 1. Clinical Course of a Patient with Infection by *Pseudomonas aeruginosa*

Patient profile; male, 66-years old, 68 kg, creatinine clearance=92.0 ml/min, peritonitis caused by *P. aeruginosa* after the operation of all removing the stomach. P1, the first measurement of serum peak concentration of amikacin; P2, the second measurement of serum peak concentration of amikacin; CRP, C-reactive protein as a marker of inflammatory reaction.



Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI

Grupo de Estudio de Infección en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC),
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacología Clínica,
Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC)

Tabla 5. Recomendaciones de los niveles óptimos para aminoglucósidos dependiendo del régimen de administración^{10,31,32,55,56,58,59}

Aminoglucósidos: régimen dosificación convencional

Antibiótico	Concentraciones séricas recomendadas	
	Infección grave	Infección con compromiso vital
Gentamicina	$C_{\min}^{SS} = 0,5-1,5 \text{ mg/l}$	$C_{\min}^{SS} = 1-2 \text{ mg/l}$
Tobramicina	$C_{\max}^{SS} = 6-8 \text{ mg/l}$	$C_{\max}^{SS} = 8-10 \text{ mg/l}$
Amikacina	$C_{\min}^{SS} = 1-4 \text{ mg/l}$ $C_{\max}^{SS} = 20-25 \text{ mg/l}$	$C_{\min}^{SS} = 1-4 \text{ mg/l}$ $C_{\max}^{SS} = 25-30 \text{ mg/l}$

Aminoglucósidos: régimen con ampliación de intervalo

Concentraciones séricas recomendadas

$$C_{\min}^{SS} = < 0,5 \text{ mg/l}^*$$

$$C_{8h}^{SS} = \text{nomograma Hartford}$$

$$C_{\max}^{SS} = 15-20 \text{ mg/l}$$

$$C_{\min}^{SS} = < 1 \text{ mg/l}^*$$

$$C_{8h}^{SS} = \text{nomograma Hartford}$$

$$C_{\max}^{SS} = 45-60 \text{ mg/l}$$

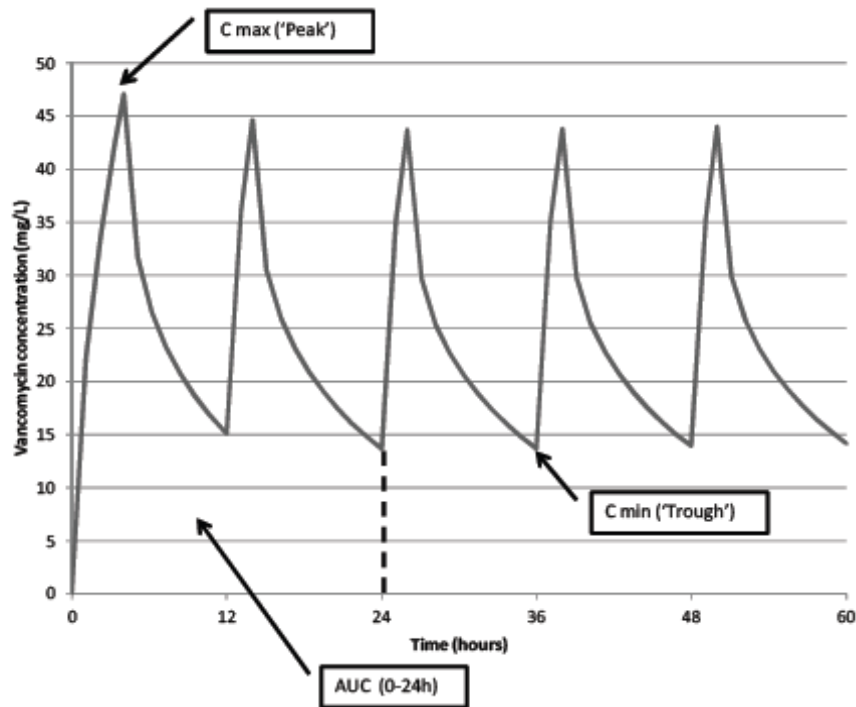
*En un alto porcentaje de pacientes (aquellos con función renal normal) las C_{\min}^{SS} pueden ser indetectables (valores inferiores al límite de detección de la técnica analítica). C_{\max} : concentración máxima; C_{\min} : concentración mínima; SS: steady state.

Vancomicina

▶ Característiques:

- Glicopèptid amb activitat contra gèrmens Gram + , sobretot soques de *Staphylococcus aureus* meticilin resistents (MRSA)
- Activitat temps-depenent: taxa d'erradicació bacteriana relacionada amb el temps que es manté per sobre de la CMI
- Efecte post antibiòtic (EPA) moderat
- Elevat volum de distribució:
Es pot utilitzar una dosi de càrrega (25-30 mg/Kg)



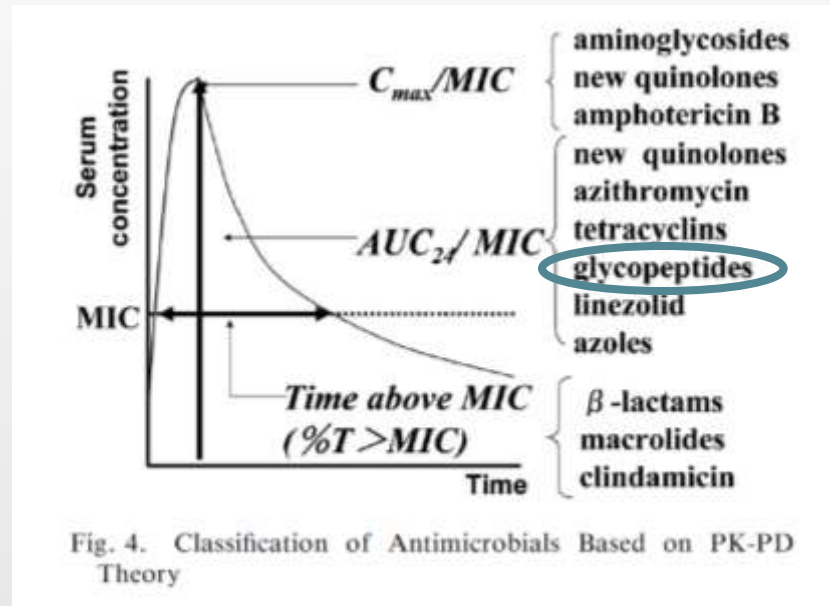


Avent M, Vaska V, Rogers B, Cheng A, Van Hal S, Holmes N, et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach. *Intern Med J.* 2012 Nov 27. doi: 10.1111/imj.12036.

Figure: Simulated vancomycin concentration vs time graph in hypothetical 60 year old male (body weight 70 kg, creatinine 80 $\mu\text{mol/L}$) following 2g IV loading dose and 1g IV 12-hourly

Vancomicina

- ▶ Monitoratge controvertit
 - pel temps $>$ CMI
 - $AUC_{0-24}/CMI > 400$
- ▶ Debat respecte a la capacitat predictiva de toxicitat i eficàcia de nivells vall i pic i temps per sobre de la CMI



Morita K. Optimization of antimicrobial therapy based on therapeutic drug monitoring. *Yakugaku Zasshi*. 2011;131(10):1407-13

Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

MICHAEL HYBAK, BEN LOMASTRO, JOHN C. BOTSCHAEFER, ROBERT MOELLERLING JR., WILLIAM CRAIG, MARIANNE BILLETTE, JOSEPH B. DALRYMPLE, AND DONALD F. LEVINE

Am J Health-Syst Pharm. 2009;66:82-98

Am J Health-Syst Pharm.2009;66:82-98

Vancomicina. Procediment bàsic d'extracció

▶ **Nivells vall:**

- Entre 1 hora abans de la següent dosi i immediatament abans
- Recomanats > 10 mg/L per minimitzar desenvolupar resistències (VRSA)

▶ **Nivells pic :**

- Entre 1 i 2 hores després de finalitzada la infusió
- Útils en pacients crítics, amb alteració de pes o infeccions en teixits poc vascularitzats

▶ **Temps de mostreig un cop assolit l'equilibri estable**

- A la 3^a dosi (funció renal normal: $t_{1/2}$ 6 h)

▶ **En hemodiàlisi**

- Administració un cop finalitzada la diàlisi, i mostreig 2 hores post HD
-



Vancomicina

- ▶ **Nivells vall superiors (15-20 mg/dl) en infeccions greus i de baixa penetració, amb concentració tisular inferior a la plasmàtica:**

Infecció	Percentatge de la concentració plasmàtica assolida al teixit
Pneumònia intrahospitalària	40 %
Endocarditis	3-20 %
Osteomielitis	15-20 %
Meningitis	22-50 %

- ▶ **Pauta de dosificació elevada per aquestes infeccions:**

15 mg/kg/8h o bé 20 mg/Kg/12h

- ▶ **Possible toxicitat:**

- Renal: monitoritzar, especialment si altres fàrmacs nefrotòxics (aminoglucòsids)
 - Reaccions infussionals i ototoxicitat en preparats antics deguda a impureses
-



Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI

Grupo de Estudio de Infección en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC),
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacología Clínica,
Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC)

Tabla 6. Recomendaciones de los niveles óptimos para vancomicina dependiendo de su régimen de administración y del tipo de infección^{50,52,57,60,61}

Vancomicina		
Tipo de infección	Concentraciones séricas recomendadas	
	Perfusión continua	Régimen dosis múltiple
Infección grave		
Neumonía	$\check{C}^{SS} = 20-25 \text{ mg/l}$	$C_{\min}^{SS} = 15-20 \text{ mg/l}$
Meningitis		$C_{\max}^{SS} = 30-40 \text{ mg/l}^*$
Osteomielitis		
Infección herida/abscesos		
Bacteriemia	$\check{C}^{SS} = 15-20 \text{ mg/l}$	$C_{\min}^{SS} = 7-15 \text{ mg/l}$
		$C_{\max}^{SS} = 20-40 \text{ mg/l}^*$

*Modelo farmacocinético bicompartimental; C_{\max} : concentración máxima; C_{\min} : concentración mínima; SS: *steady state*.





Monitoratge d'antibiòtics

Antibiòtic	Interval d'administració	Pic (mg/L)	Vall (mg/L)	Equilibri Estable	Mostreig
Gentamicina	8-12 h	4-8	1-2	Pacients de >30 anys: 7'5-75 h	Vall: just abans de l'administració
	24 h	20-25	<1		
Amikacina	8-12 h	20-30	5-10	Nens o <30 anys: 2'5-15h	Pic: 30' després de finalitzar infusió ev
	24h	40-65	<5	Nounats: 10-45h	

El rang terapèutic de referència de gentamicina és per a dosis convencionals de 5-7 mg/Kg/dia. Si s'utilitza la gentamicina amb pauta de dosificació inferior a l'habitual, en sinèrgia en el tractament de l'endocarditis (3 mg/Kg/dia), consultar al servei de Farmacologia Clínica.

Antibiòtic	Pic (mg/L)	Vall (mg/L)	Equilibri Estable	Mostreig
Vancomicina	20-40	10-15 Es recomana >10 per evitar resistències S'accepta 15 -20 per infeccions complicades (bacterièmia, endocarditis, osteomielitis, meningitis)	20-30 h	Vall: just abans de l'administració Pic: 1h després de finalitzar la infusió ev

Cas clínic

- ▶ Home, 74 anys i 82 Kg amb **antecedents** de:
 - HTA, DLP, AIT cardioembòlic al 2004
 - MPOC Gold IV i SAOS amb CPAP nocturna
 - Valvulopatia reumàtica mitroaòrtica intervinguda
 - ACxFA tractada amb acenocumarol
 - Portador de marcapassos
 - AdenoCa de sigma intervingut al gener 2012 (hemicolectomia)
 - ▶ **Ingrés actual:**
 - Exacerbació MPOC (ingrés a pneumologia)
 - Hemocultius del 27/Oct ⊕ per *Enterococcus faecium*
 - ▶ **Inicia vancomicina** 1 gr/12h IV, el 29/Oct, amb bona evolució clínica
 - ▶ Vist per UMI el 5/Nov : per alt risc d'endocarditis
 - **Inicia gentamicina** 80 mg/8h EV (1 mg/Kg/presa) en pauta sinèrgica
 - Fan interconsulta a Farmacologia Clínica
 - Sol·licita ETT
-



Cas clínic

Servei de Microbiologia

Estudi bacteriològic

Resultats revisats i validats per: *METGE/SSA DE GUARDIA*

Hemocultiu

Resultat:

En el cultiu de les dues extraccions de sang practicades s'aïlla

Enterococcus faecium

Ampicil·lina	>=32	R
Gentamicina (alta concentració)		S
Vancomicina	1	S

27/Oct

Incidencias de muestras canceladas:

Micro. Espot: Mostra no remesa.

7/Nov. Avaluació inicial de Farmacologia Clínica

- Última funció renal: 30/Oct; Creatinina 0,67 mg/dl; FG > 60 ml/min
- Últim hemograma: 31/Oct; leucòcits 7.600
- Sense nivells previs de vancomicina: es recomanen nivells vall i pic
- Es recomanen nivells vall i pic de gentamicina i funció renal

Cas Clínic

Servei de Bioquímica Clínica

Orientació diagnòstica BACTERIEMIA

Bioquímica d'Urgències

Responsable de la Secció: Dra. A. Galán
Responsable dels resultats: Facultatiu de Guàrdia

7/Nov

Monitorització de fàrmacs urgents

Resultats revisats i validats per: Dra. Susana Malumbres

Srm-Vancomicina val; c.subst.
Mètode Turbidimètric de Immunoinhibició

12.0 mg/L

Nivells terapèutics val (Cmin): 5-10 mg/L
VALL: extracció de la mostra JUST ABANS de l'administració del fàrmac.

Srm-Vancomicina pic; c.subst.
Mètode Turbidimètric de Immunoinhibició

35.4 mg/L

Nivells terapèutics pic (Cmax): 20-40 mg/L
PIC: 1 hora DESPRÉS de finalitzar la infusió endovenosa del fàrmac.

Incidències de pruebas:

Srm-Gentamicina val; c.subst: Mostra no remesa.
Srm-Gentamicina pic; c.subst: Mostra no remesa.

Gentamicina a dosi sinèrgica
per cobrir E. faecium:
Rangs óptims diferents !!

Consell de mantenir
pauta i control setmanal

7/Nov:

- Creatinina 0,76 mg/dl
- FG > 60
- Leucòcits: 6.000
- Afebril

Servei de Bioquímica Clínica

Orientació diagnòstica Bacteriemia

Bioquímica d'Urgències

Responsable de la Secció: Dra. A. Galán
Responsable dels resultats: Facultatiu de Guàrdia

Monitorització de fàrmacs urgents

Resultats revisats i validats per: Dra. Eva Iglesias

Srm-Gentamicina val; c.subst
Mètode Turbidimètric de Immunoinhibició

1.4 mg/L

Nivells terapèutics val:

1-2 mg/L (Interval d'administració: 8-12 h)
< 1 mg/L (interval d'administració: 24 h)

VALL: extracció de la mostra JUST ABANS de l'administració del fàrmac.

El rang terapèutic de referència de gentamicina és per a dosi convencionals de 5-7 mg/Kg/dia.
Per altres dosis (per exemple, sinèrgiques), es recomana contactar amb el Servei de Farmacologia Clínica.

Srm-Gentamicina pic; c.subst
Mètode Turbidimètric de Immunoinhibició

4.8 mg/L

Nivells terapèutics Pic:

4-8 mg/L (Interval d'administració: 8-12 h)

Cas clínic

ETT: 9/Nov, sense vegetacions

12/Nov:

- Creatinina 0,70 mg/dl
- FG > 60
- Leucòcits: 7.200

Servei de Bioquímica Clínica

Orientació diagnòstica Bacterièmia

Bioquímica d'Urgències

Responsable de la Secció: Dra. A. Galán
Responsable dels resultats: Facultatiu de Guàrdia

14/Nov

Monitorització de fàrmacs urgents

Resultats revisats i validats per: Ester Fuentes

Srm-Gentamicina vall; c.subst
Quimioluminiscent de micropàrticules (CMIA)

0.9 mg/L

Nivells terapèutics vall:

1-2 mg/L (Interval d'administració: 8-12 h)
< 1 mg/L (interval d'administració: 24 h)

VALL: extracció de la mostra JUST ABANS de l'administració del fàrmac.

Srm-Gentamicina pic; c.subst
Quimioluminiscent de micropàrticules (CMIA)

2.9 mg/L

Nivells terapèutics Pic:

4-8 mg/L (Interval d'administració: 8-12 h)
20-25 mg/L (Interval d'administració: 24 h)

PIC: extracció de la mostra 30 minuts DESPRÉS de finalitzar la infusió endovenosa del fàrmac.

Servei de Bioquímica Clínica

Orientació diagnòstica Bacterièmia

Bioquímica d'Urgències

Responsable de la Secció: Dra. A. Galán
Responsable dels resultats: Facultatiu de Guàrdia

15/Nov

Monitorització de fàrmacs urgents

Resultats revisats i validats per: Dra. Marta Lucia Aldea

Srm-Vancomicina vall; c.subst.
Mètode Turbidimètric de Immunoinhibició

11.6 mg/L

Nivells terapèutics vall (Cmin): 5-10 mg/L
VALL: extracció de la mostra JUST ABANS de l'administració del fàrmac.

Srm-Vancomicina pic; c.subst.
Mètode Turbidimètric de Immunoinhibició

22.9 mg/L

Nivells terapèutics pic (Cmax): 20-40 mg/L
PIC: 1 hora DESPRÉS de finalitzar la infusió endovenosa del fàrmac.

Es valorà canvi de pauta de gentamicina
100 mg/8h i nivells post canvi

Es valorà mantenir pauta de vancomicina

Cas clínic

Servei de Bioquímica Clínica

Orientació diagnòstica control

Bioquímica d'Urgències

Responsable de la Secció: Dra. A. Galán
Responsable dels resultats: Facultatiu de Guàrdia

17/Nov

16/Nov:

- Creatinina 0,80 mg/dl
- FG > 60
- Leucòcits: 7.500

Monitorització de fàrmacs urgents

Resultats revisats i validats per: Nicolás Jimenez

Srm-Gentamicina vall; c.subst
Quimioluminiscent de micropartícules (CMIA)

1.4 mg/L

Nivells terapèutics vall:

1-2 mg/L (Interval d'administració: 8-12 h)
< 1 mg/L (interval d'administració: 24 h)

VALL: extracció de la mostra JUST ABANS de l'administració del fàrmac.

Srm-Gentamicina pic; c.subst
Quimioluminiscent de micropartícules (CMIA)

4.2 mg/L

Nivells terapèutics Pic:

4-8 mg/L (Interval d'administració: 8-12 h)
20-25 mg/L (Interval d'administració: 24 h)

PIC: extracció de la mostra 30 minuts DESPRÉS de finalitzar la infusió endovenosa del fàrmac.

Es valorà mantenir la pauta de gentamicina 100 mg/8h, sense canvis a la vancomicina.

Alta del pacient el 19/Nov sense antibiòtics

Conclusions

- ▶ El monitoratge d'antibiòtics amb finalitat terapèutica individualitza el tractament dels pacients amb l'objectiu d'augmentar l'efectivitat i limitar els efectes adversos
- ▶ Es considera cost-efectiva quan la indicació del monitoratge és justificada
- ▶ Per aminoglicòsids és útil conèixer nivells vall per evitar toxicitat renal i nivells pic per valorar l'eficàcia, en relació a la CMI de la bactèria.
- ▶ Per vancomicina s'aconsella monitoritzar valls però és útil conèixer pics en situacions d'infecció greu o condicions canviants del pacient
- ▶ S'aconsellen valls de vancomicina > 10 mg/L per evitar soques VRSA
- ▶ En infeccions de teixits amb baixa penetració de vancomicina (pneumònia, osteomielitis, endocerditis o meningitis) s'aconsella augmentar les dosis per assolir nivells vall superiors (15-20 mg/L)



GRÀCIES !



“...What doesn't kill us
make us stronger.....”

