

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE ANTIBIÓTICOS

ANDREA VÉLEZ BLANCO

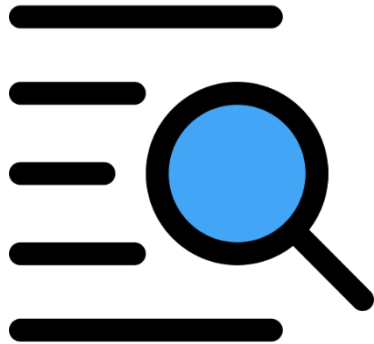
RESIDENTE DE FARMACIA HOSPITALARIA

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN (CAULE)

13/02/2023

ÍNDICE

1. Introducción:



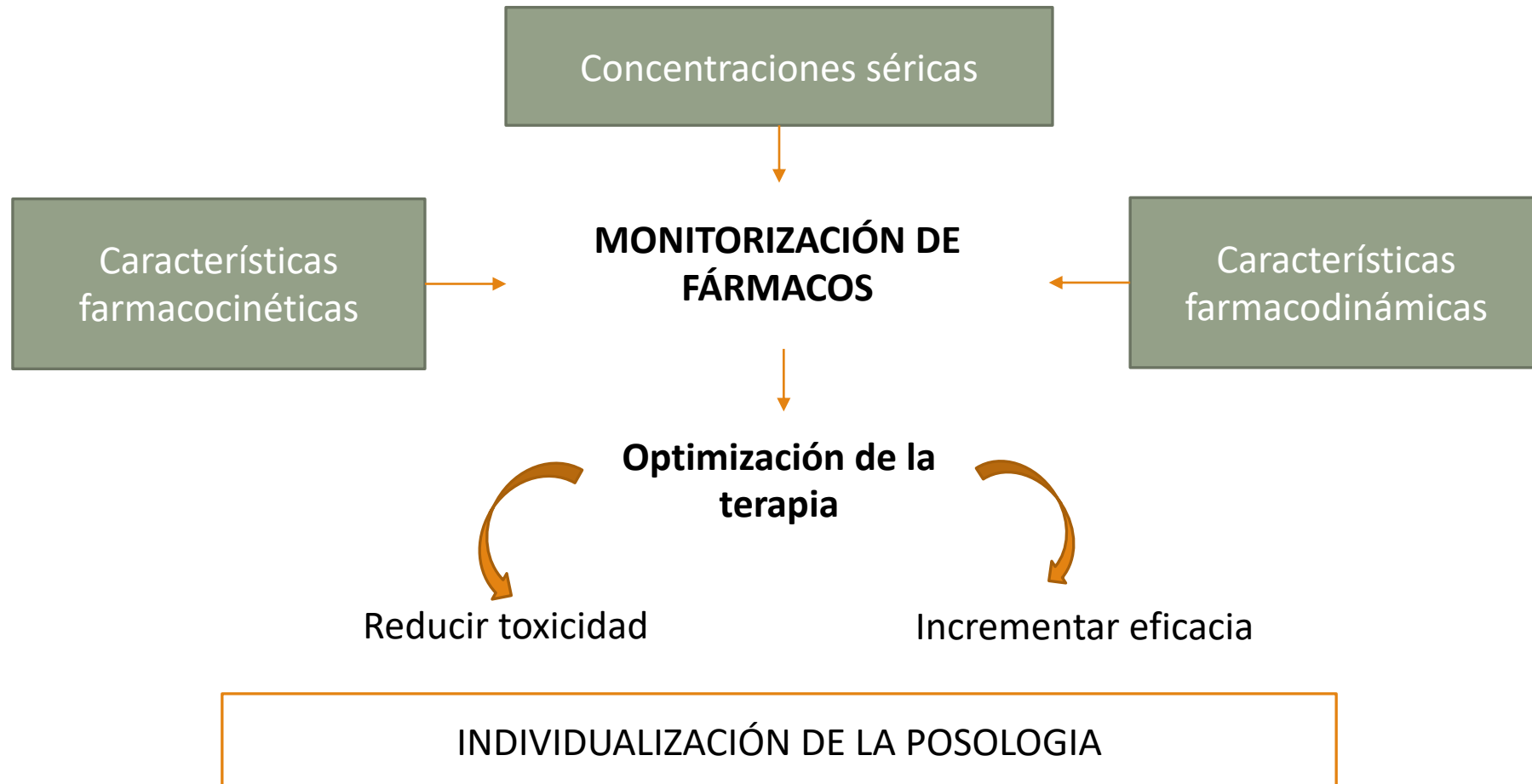
- a) Concepto de monitorización.
- b) Objetivos de la monitorización.
- c) ¿Qué fármacos se monitorizan?
- d) ¿A quién monitorizar?
- e) Datos necesarios para una correcta interpretación de los resultados.
- f) Programa de monitorización PKS.

2. Monitorización farmacocinética de Vancomicina.

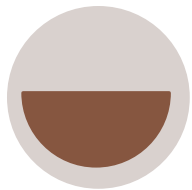
3. Monitorización farmacocinética de Aminoglucósidos.

4. Monitorización farmacocinética de Linezolid.

Concepto de monitorización

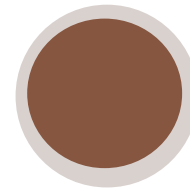


Objetivos de la monitorización



INDIVIDUALIZAR

Individualizar las pautas posológicas de dosificación de medicamentos que presenten **estrecho margen terapéutico** y situaciones en las que sea previsible modificación del comportamiento cinético del fármaco.



CAUSAS

Ayuda a identificar posibles **causas de una respuesta inesperada** al tratamiento (incumplimiento, errores con la medicación...)

¿Qué fármacos se monitorizan?

1. **Estrecho** margen terapéutico.
2. **Buena correlación** entre concentración – efecto farmacológico.
3. **Efectos adversos** graves.

CITOSTÁTICOS

BIOLÓGICOS

- Adalimumab
- Infliximab
- Ustekinumab
- Etanercept
- Golimumab

ANTIFÚNGICOS

- Voriconazol
- Posaconazol

ANTIBIÓTICOS

- Vancomicina
- Gentamicina
- Amikacina
- Tobramicina
- Linezolid

ANTIEPILÉPTICOS

- Levetiracetam
- Valproico
- Fenobarbital
- Carbamazepina
- Fenitoína
- Lamotrigina

Digoxina
Teofilina
Clozapina

INMUNOSUPRESORES

- Tacrolimus
- Ciclosporina
-

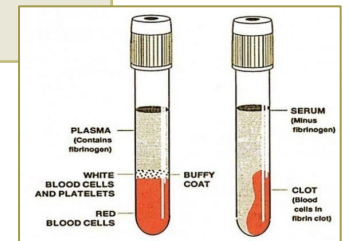
¿A quien monitorizar?

- Pacientes de **edad avanzada**.
- Pacientes **pediátricos**.
- Pacientes **críticos**.
- **Polimedicados**.
- Insuficiencia **renal** y/o **hepática**.
- Tratamientos **prolongados**.
- Infecciones **severas** y/o localizaciones de **difícil acceso**.



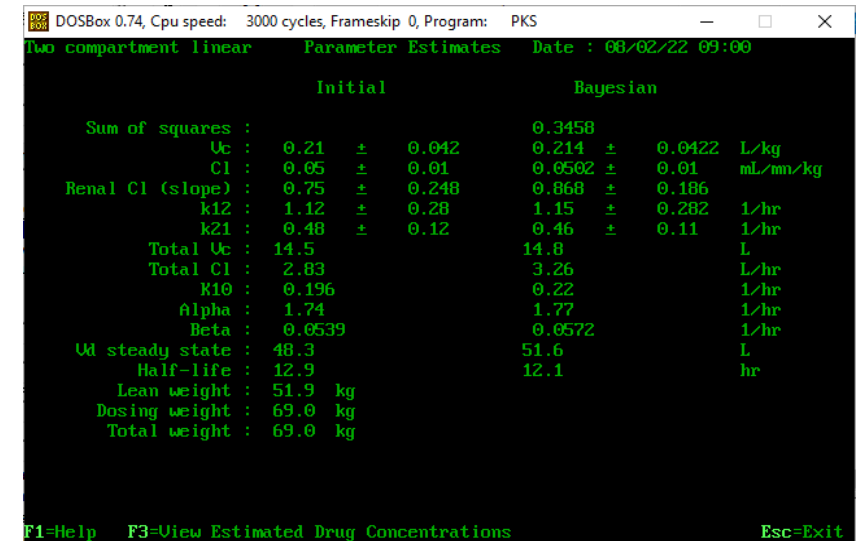
Datos necesarios para una correcta interpretación de los resultados

Características del paciente	• Edad, sexo, peso, talla. • Patologías subyacentes, función renal.
Características de la enfermedad	• Infección a tratar. • Estado clínico del paciente. • Respuesta al tratamiento.
Características del tratamiento	• Fármaco a monitorizar, vía de administración. • Historia de dosificación. • Medicación concomitante.
Condiciones de muestreo	• Tipo de muestra (sangre, suero, plasma..). • Tiempos de muestreo.



Programa de monitorización PKS

- **Estimación individual** de los parámetros farmacocinéticos del paciente → establece así las dosis necesarias para alcanzar las concentraciones séricas dentro del margen terapéutico.
- Cuando no se dispone de datos específicos de dosificación y concentraciones séricas → permite **establecer “a priori”** la pauta de dosificación basado en parámetros farmacocinéticos poblacionales incorporados al mismo.



DOSBox 0.74, Cpu speed: 3000 cycles, Frameskip 0, Program: PKS

Two compartment linear Parameter Estimates Date : 00/02/22 09:00

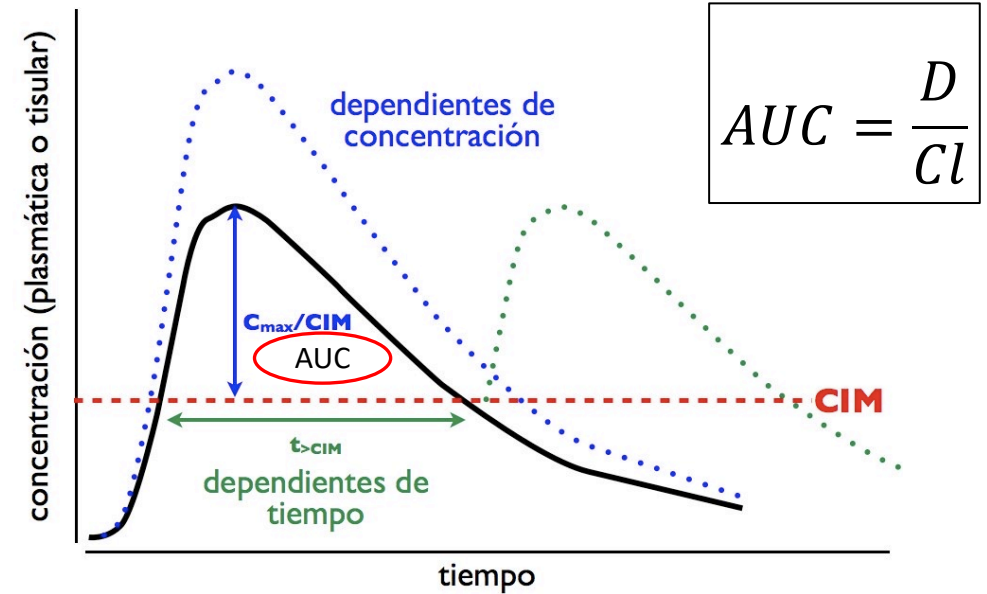
	Initial			Bayesian		
Sum of squares :				0.3458		
Uc :	0.21	±	0.042	0.214	±	0.0422 L/kg
C1 :	0.05	±	0.01	0.0502	±	0.01 mL/mn/kg
Renal Cl (slope) :	0.75	±	0.248	0.868	±	0.186
k12 :	1.12	±	0.28	1.15	±	0.282 1/hr
k21 :	0.48	±	0.12	0.46	±	0.11 1/hr
Total Uc :	14.5			14.8		L
Total C1 :	2.83			3.26		L/hr
K10 :	0.196			0.22		1/hr
Alpha :	1.74			1.77		1/hr
Beta :	0.0539			0.0572		1/hr
Ud steady state :	48.3			51.6		L
Half-life :	12.9			12.1		hr
Lean weight :	51.9		kg			
Dosing weight :	69.0		kg			
Total weight :	69.0		kg			

F1=Help F3=View Estimated Drug Concentrations Esc=Exit

VANCOMICINA

- Farmacocinética lineal.
- Eliminación > 85% renal.
- Farmacocinética **concentración + tiempo dependiente (mixta)** → **AUC/CMI** parámetro recomendado para la monitorización.
- **AUC/CMI: 400-525**

- ✓ CMI 1,5-2 → informadas como sensibles en el antibiograma.
- ✓ Serían necesarias dosis muy altas para conseguir AUC ≈ 800 → otra alternativa terapéutica.



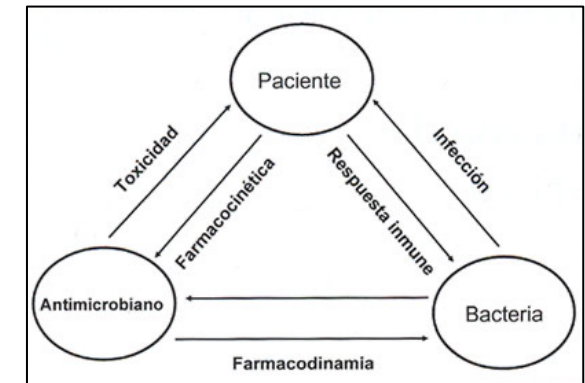
Estrategia de optimización → maximizar la cantidad global de AB.

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA:

- 5-30 minutos antes de la dosis.
- En perfusión continua → en cualquier momento del brazo contralateral.
- Muestra: sangre.

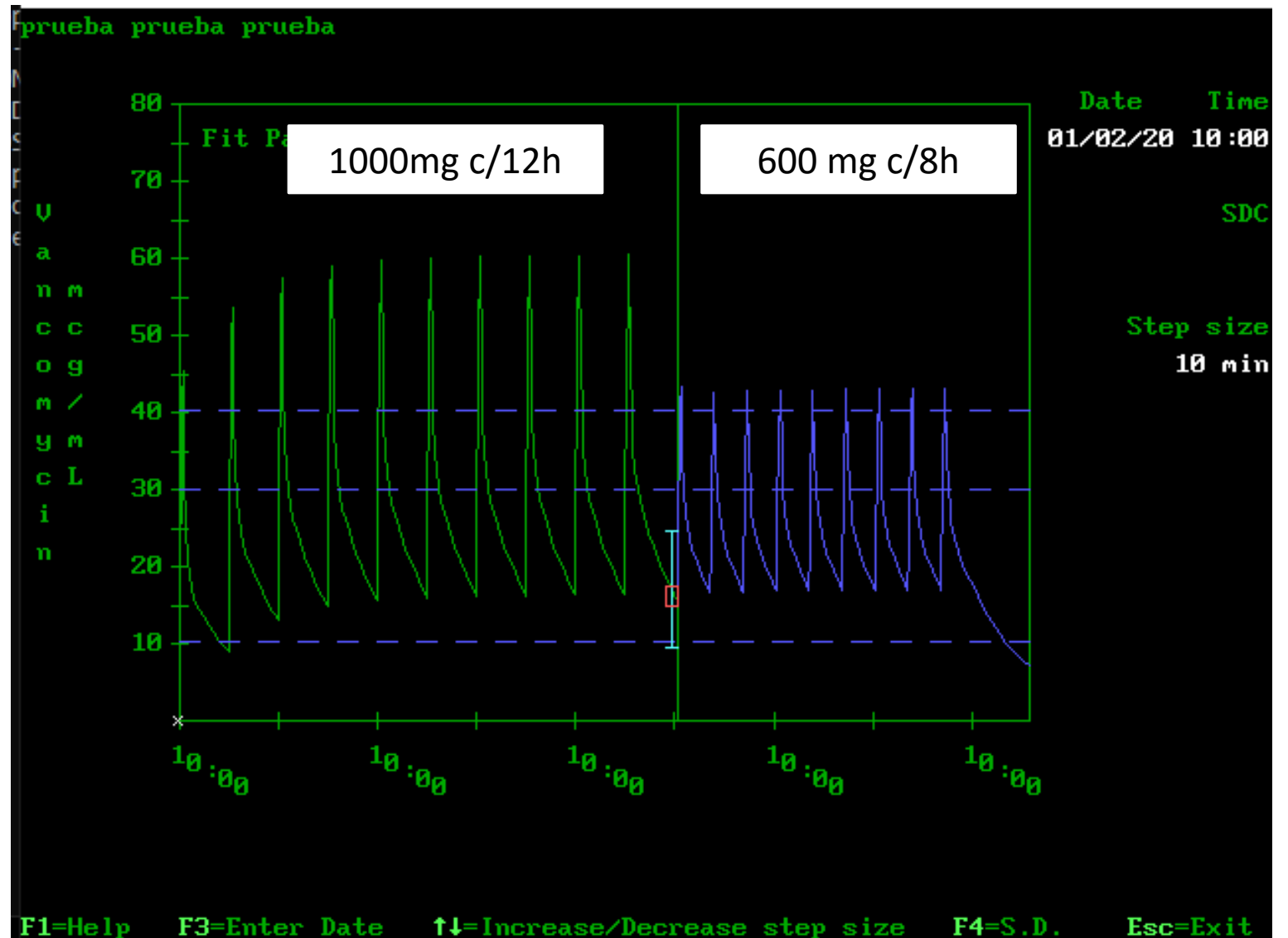
PRIMERA MONITORIZACIÓN:

- En las primeras 24-72h (ideal → **previo a 4º dosis**).



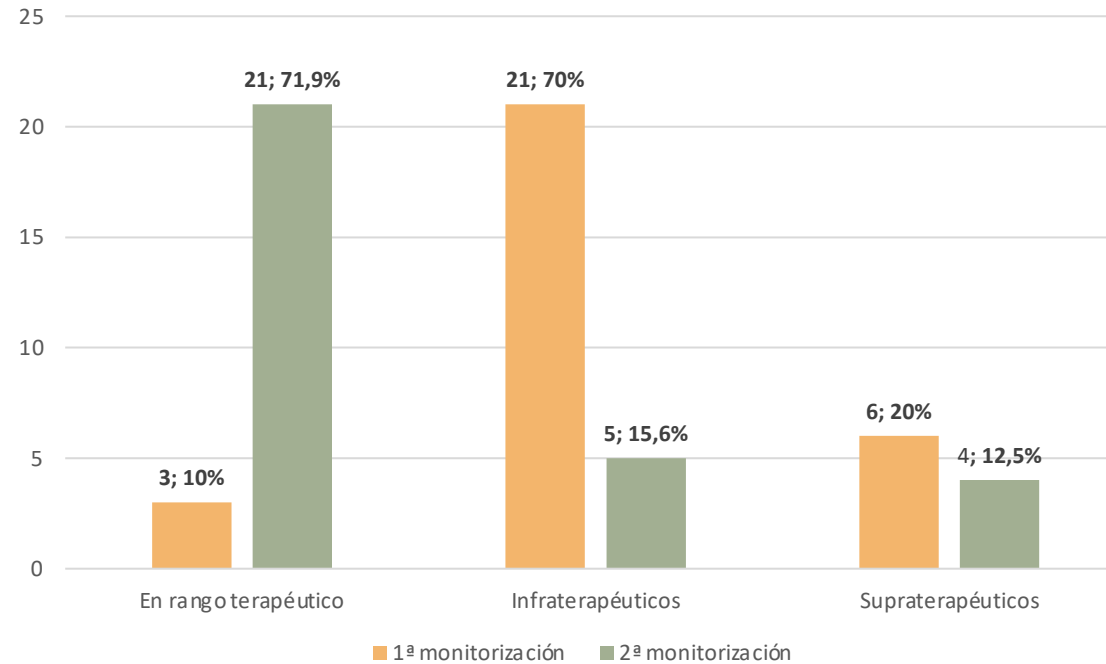
Cvalle	Indicaciones
10-15mcg/mL	Bacteriemia, infección de tejidos blandos
15-20mcg/mL	Endocarditis, meningitis, osteomielitis, neumonía, sepsis

- Dosis **total** diaria **similar**.
- En ambos casos se obtienen **valles** **similares**.
- **Picos** mucho **más elevados** en el primer caso.



Al comienzo de la monitorización...

- Primeros 2 meses al comenzar a monitorizar vancomicina.
- 30 pacientes



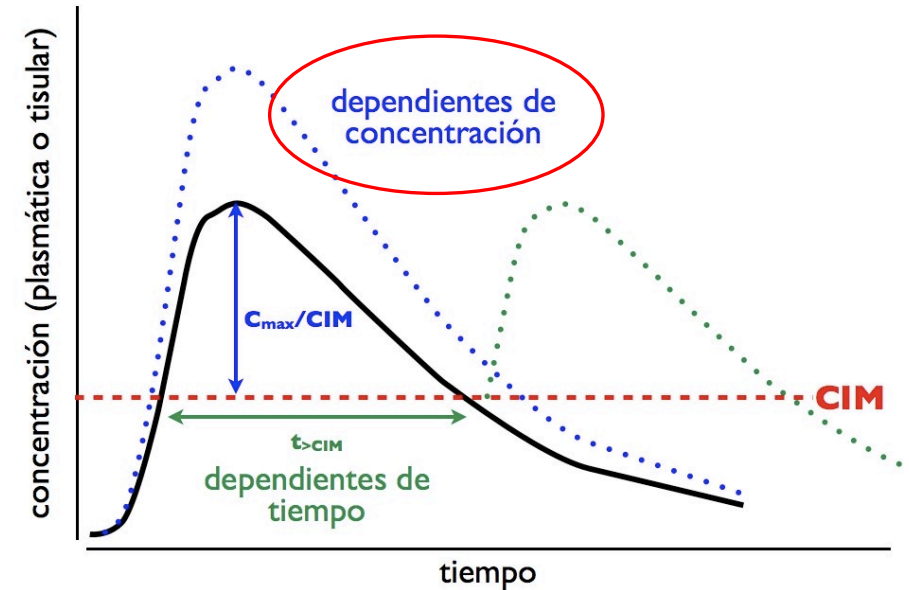
Nomograma de dosificación inicial

Pacientes con buena función renal

Edad	Hombres	Mujeres
<50	1000mg c/6h	750mg c/6h
50-70	1000mg c/8h	750mg c/8h
70-80	1000mg c/12h	750mg c/12h
>80	750mg c/12h	750mg c/12h

AMINOGLUCÓSIDOS

- Farmacocinética lineal.
- Eliminación renal.
- Farmacocinética **concentración-dependiente** → eficacia depende del $C_{max} > CMI$
- $C_{m\acute{a}x}/CMI = 8-10$
- EPA → **EFEECTO POST-ANTIBIÓTICO**: inhibición del crecimiento bacteriano después de que la concentración esté $< CMI$.



Estrategia de optimización → maximizar la $C_{m\acute{a}x}$.

Esto nos permite estar 8-10h con concentraciones $< CMI$

Dosificación convencional:
2-3 administraciones diarias → c/8-12h

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA:

- Pico → 2h post-administración.
- Valle → previo a la siguiente administración.
- Muestra: sangre.

PRIMERA MONITORIZACIÓN:

- En las primeras 24-48h.

Dosificación con ampliación de intervalo
1 administración diaria → c/24h o superior

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA:

- Pico → 2h post-administración.
- Nivel 8-12h post-administración.
- Muestra: sangre.

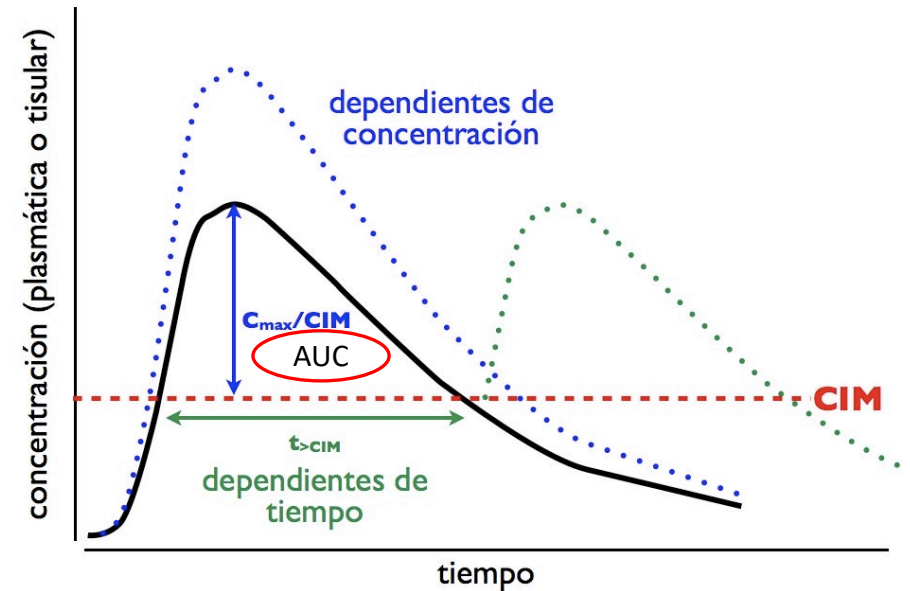
PRIMERA MONITORIZACIÓN:

- En las primeras 24-48h.

		Cpico = C _{máx}	Cvalle = C _{min}
Dosificación convencional	Amikacina	20-30 mcg/mL	1-4 (<5) mcg/mL
	Gentamicina y Tobramicina	6-10 mcg/mL	< 2 mcg/mL
Dosificación con ampliación de intervalo	Amikacina	45-60 mcg/mL	< 1 mcg/mL (indetectable)
	Gentamicina y Torbamicina	15-25mcg/mL	< 0,5mcg/mL (indetectable)

LINEZOLID

- Farmacocinética no lineal.
- Metabolismo hepático.
- Eliminación renal.
- Farmacocinética **concentración + tiempo-dependiente**
→ **AUC/CMI** parámetro recomendado para la monitorización.
- **AUC/CMI: 80-120**
- **EPA → EFECTO POST-ANTIBIÓTICO mínimo**



Estrategia de optimización → maximizar la cantidad global de AB.

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA:

- 5-30 minutos antes de la dosis.
- Muestra: sangre

PRIMERA MONITORIZACIÓN:

- A las 48-72 h



Cvalle

2-7mcg/mL

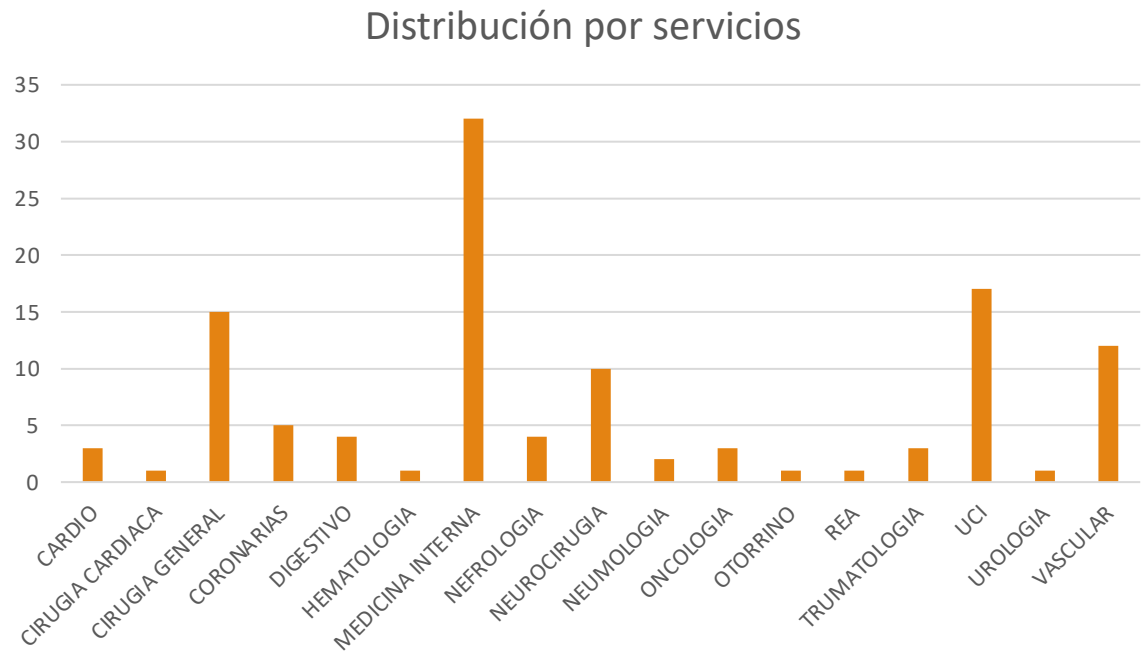
¿Por qué monitorizar Linezolid?

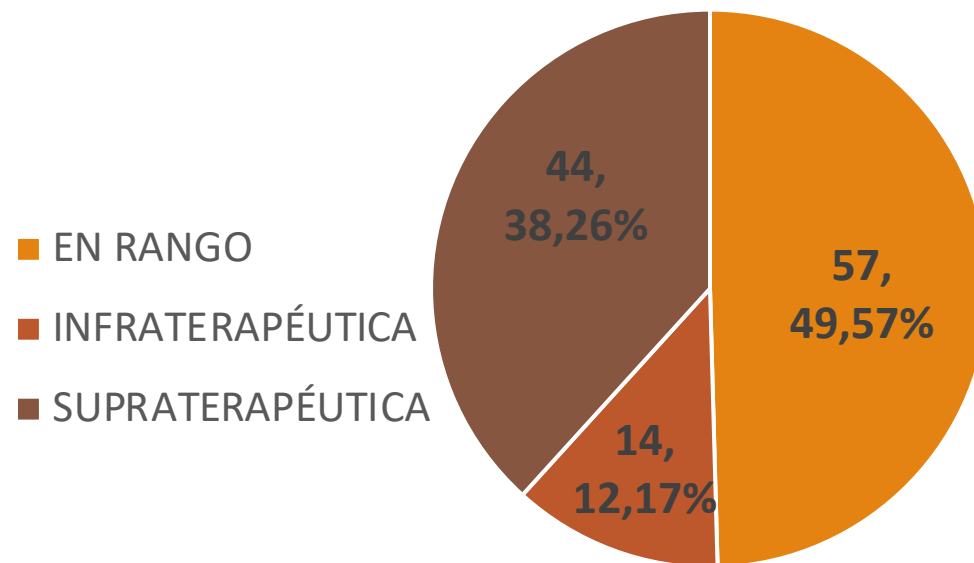


1. Elevada variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas a dosis estándar.
2. Pacientes con IR o IH → mayor prevalencia de mielotoxicidad.
3. Pacientes críticos → mayor aclaramiento plasmático → la posología estándar podría ser subóptima para alcanzar el objetivo terapéutico.

Hasta ahora en el CAULE...

- Se han monitorizado un total de **115** pacientes (dic 2021 – enero 2023) con LINEZOLID.
- Actualmente, no se monitorizan todos los tratamientos activos.
- **58 (50,43%)** de ellos con niveles **fuera** del margen terapéutico.





49,57% → 57 pacientes se mantuvo la pauta recogida en FT.

38,26% → 44 pacientes se recomendó una reducción de dosis.

12,17% → 14 pacientes se recomendó un aumento de dosis.

CONSUMO GLOBAL DE ANTIBIÓTICOS (2021): 63,1 DDD/100 estancias.

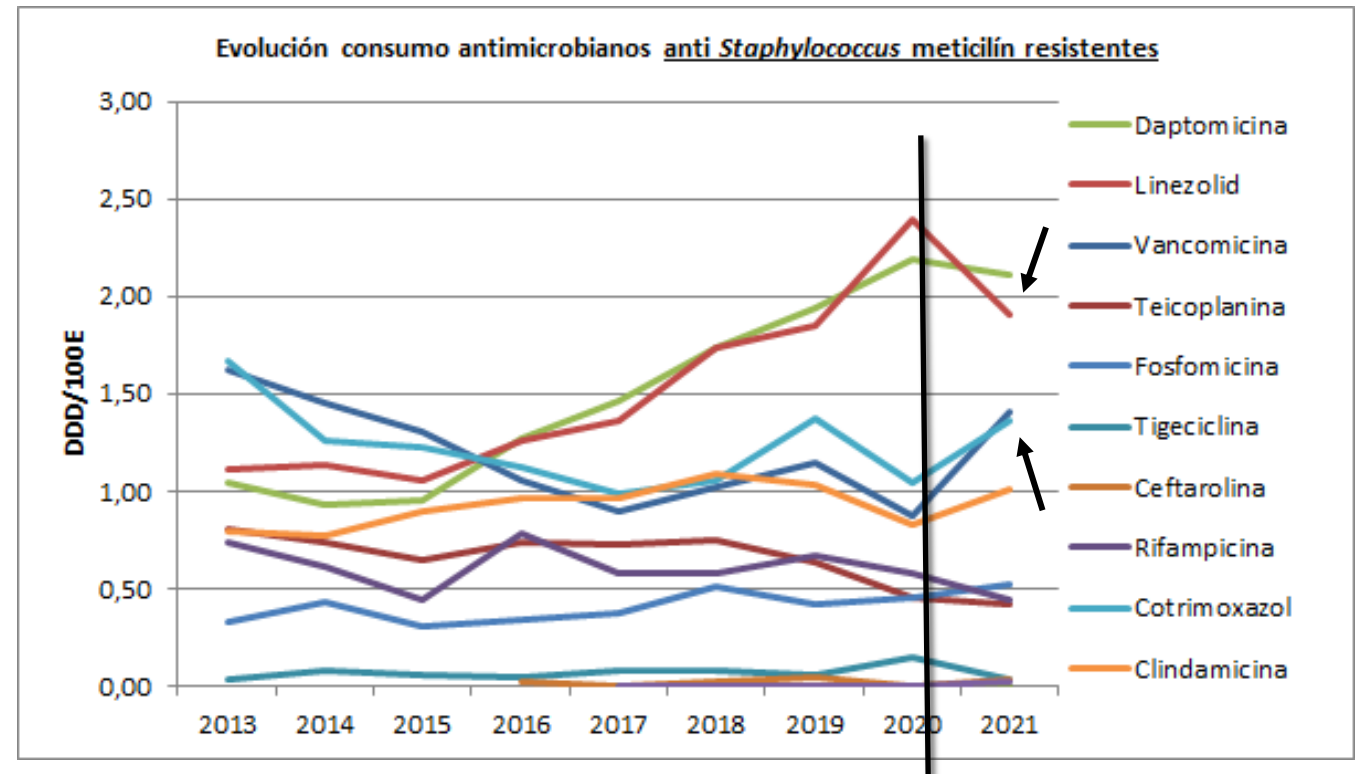
Vancomicina: 1,4 DDD/100 estancias.

Linezolid: 1,91 DDD/100 estancias.

Tobramicina: 0,61 DDD/100 estancias.

Gentamicina: 0,31 DDD/100 estancias.

Amikacina: 0,21 DDD/100 estancias.



Inicio monitorización
farmacocinética

FÁRMACO	EXTRACCIÓN	TIEMPO HASTA ESTADO EQUILIBRIO	MARGEN TERAPÉUTICO
Vancomicina	Valle	24-72h	10-20mcg/mL (AUC/CMI: 400-525)
Linezolid	Valle	48-72h	2-7 mcg/mL (AUC/CMI: 80-120)
Aminoglucósidos	Pico: 2h post dosis	24-48h	Amikacina:
- Dosif. Convencional	+		• Pico: 20-30 mcg/mL
(2-3 adm/día)	Valle		• Valle: 1-4 mcg/mL
			Tobramicina/gentamicina:
			• Pico: 6-10 mcg/mL
			• Valle: < 2 mcg/mL
Aminoglucósidos	Pico: 2h post dosis	24-48h	Amikacina:
- Dosif. ampliación intervalo	+		• Pico: 45-60 mcg/mL
(1 adm/día)	Nivel 8-12h post dosis		• Valle: < 1 mcg/mL (indetectable)
			Tobramicina/gentamicina:
			• Pico: 15-25 mcg/mL
			• Valle: <0,5 mcg/mL (indetectable)

Conclusiones

- Son muchos los **beneficios** derivados de la monitorización de fármacos:
 - ✓ Menor estancia hospitalaria.
 - ✓ Reducción de efectos adversos.
 - ✓ Mayor efecto terapéutico (o bien consecución de forma más rápida)
- La monitorización de fármacos no consiste solo que un nivel plasmático se encuentre en rango terapéutico, sino que es necesario tener en cuenta las **características PK y PD** del paciente para una correcta valoración.





Andrea Vélez Blanco

Residente Farmacia Hospitalaria

 avelezb@saludcastillayleon.es