

PROCEDIMENT PER LA MONITORITZACIÓ D'ANTIMICROBIANS

Servei de Bioquímica-Laboratoris clínics

Servei de Farmàcia Hospitalària

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

Novembre 2021



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	2 DE 51

INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

AUTORS:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Vima	Bofarull	Jaume	Facultatiu especialista	Servei de Bioquímica Laboratoris clínics
Miarons	Font	Marta	Facultativa especialista	Servei de Farmàcia Hospitalaria
Fernandez	Polo	Aurora	Facultativa especialista	Servei de Farmàcia Hospitalaria
Soler	Palacín	Pere	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa Immunodeficiències de Pediatria Proa-nen



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	3 DE 51

BREU RESUM DEL CONTINGUT

Document que recull les indicacions per a l'estudi de concentracions plasmàtiques dels antimicrobians en el nostre centre. Pretén optimitzar el procediment, així com els resultats obtinguts i la seva repercussió clínica en el pacient que els està rebent. Es llisten els diferents antimicrobians susceptibles de ser monitoritzats i les principals dades relacionades amb les seves concentracions plasmàtiques.

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat prevista de revisió: cada 3 anys o en cas d'aparició de novetats significatives en aquest camp.

REVISIÓ	REVISAT PER	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
V1	Subcomissió d'antibiòtics	Gener 2016	Edició del document	Comissió d'Infeccions	Febrer 2016
V2	Subcomissió d'antibiòtics	Gener 2022	Revisió del document i contingut	Comissió d'Infeccions	Març 2022



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	4 DE 51

1. OBJECTIU

Recollir les indicacions per a l'estudi de concentracions plasmàtiques de determinats antimicrobians en el nostre centre, per optimitzar el procediment així com els resultats obtinguts i la repercussió clínica en el pacient que els està rebent.

El monitoratge de concentracions plasmàtiques (Cp) és un instrument addicional de racionalització de l'ús clínic de molts fàrmacs. Un marge terapèutic limitat, una acusada variabilitat en les característiques farmacocinètiques (p. ex. en l'absorció, l'aclariment, el volum de distribució), la potencial toxicitat de concentracions elevades d'alguns fàrmacs i altres circumstàncies del fàrmac o de la situació clínica del pacient, determinen que sovint certs fàrmacs s'administrin en condicions de seguretat i d'eficàcia no verificades. En aquestes circumstàncies pot ser útil el monitoratge de les seves Cp. El grup dels antimicrobians és sovint susceptible de ser monitoritzat a partir de la determinació de Cp de cara a optimitzar-ne l'eficàcia i seguretat.

La magnitud de la resposta farmacològica terapèutica o tòxica és proporcional a la concentració del fàrmac en els receptors corresponents. Atès que la seva determinació a aquest nivell no és factible, cal fer servir la mesura de les seves Cp.

L'objectiu del monitoratge terapèutic és individualitzar la posologia, la dosi i l'interval d'administració del fàrmac a partir de la interpretació dels valors de la seva Cp.

Amb el present protocol es pretén augmentar la probabilitat d'una resposta terapèutica correcta i reduir el risc d'una reacció adversa, ajustant la posologia de tal manera que les Cp del fàrmac es trobin dins del seu rang terapèutic el que permetrà controlar el tractament d'acord amb els criteris clínics d'eficàcia i seguretat.

2. ÀMBIT D'ACTUACIÓ

Pacients adults i pediàtrics atesos al nostre centre i que reben antimicrobians en els que està indicat, amb evidències científiques, el monitoratge de les seves Cp.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	5 DE 51

3. CONTINGUT

3.1 Activitats:

Es classificaran els diferents antimicrobians segons el seu grup terapèutic:

1) **Aminoglicòsids i Glicopèptids:**

Amikacina, gentamicina, tobramicina, vancomicina, teicoplanina.

2) **Betalactàmics i Oxazolidinones:**

Ampicil·lina, meropenem, ertapenem, piperacil·lina, cefepima, ceftazidima, linezolid.

3) **Antifúngics:**

Voriconazole, posaconazole, itraconazole, isavuconazole .

4) **Antivirals:**

Ganciclovir, ribavirina.

5) **Antiretrovirals:**

Inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids, inhibidors de la proteasa.

I en funció de l'evidència científica publicada:

A) Antimicrobians amb evidència científica demostrada en la pràctica clínica:

Amikacina, gentamicina, tobramicina, vancomicina, teicoplanina, voriconazole, posaconazole, linezolid.

B) Antimicrobians amb evidència científica aplicable en algunes situacions de la pràctica clínica:

Betalactàmics, itraconazole, isavuconazole, ganciclovir, ribavirina, antiretrovirals.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	6 DE 51

AMINOGLICÒSIDS

Amikacina^{1,2,4}

Evidència científica : A

Justificació: prevenció de la nefrotoxicitat.

Indicació de la determinació: obligatòria monitorització per la potencial gravetat dels seus efectes adversos.

Tipus de mostra: sèrum (GRoigBQ Tap vermell).

Obtenció de mostres:

- Administració d'amikacina en dosi única diària :
Efectuar una única extracció a les 10 h de l'inici de l'administració del fàrmac.
Alternativament, en dosi única, poden extreure's Cp vall i Cp pic per valorar la idoneïtat de la posologia.
- Administració d'amikacina en dosi múltiple diària :
 - Vall (abans de l'administració del fàrmac).
Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.
En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).
 - Pic (30 minuts després de finalitzar l'administració).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps): primera determinació a partir de les 24 h després de l'inici del tractament, posteriorment cada 3-4 dies o passades 24 h si es modifica la dosi.

Concentracions terapèutiques (unitats):

- Administració d'amikacina en dosi única diària:

Cp vall: <1 µg/mL.

Cp pic: 40-50 µg/mL en infecció moderada, 50-60 µg/mL en infecció greu amb compromís vital.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT		Novembre 2021		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	7 DE 51

Si s'extreu concentració a les 10 h:

Concentracions entre 1 - 8 µg/ml: continuar dosificació cada 24 h.

Concentracions entre 9 - 15 µg/ml: dosificar cada 36 h.

Concentracions entre 16 - 26 µg/ml: dosificar cada 48 h.

Concentracions >26 µg/ml: passar a multidosi.

- Administració d'amikacina en dosi múltiple diària:

Cp vall: 1 - 4 µg/ml en infecció moderada , de 4 - 8 µg/ml en infecció greu amb compromís vital.

Cp pic: 20- 25 µg/ml en infecció moderada, de 25 - 30 µg/ml en infecció greu amb compromís vital (en pacients crítics amb neutropènia els aminoglicòsids presenten menor eficàcia, pel que pot ser necessari incrementar les C_{pic} i C_{vall} per obtenir una correcta activitat bactericida (vall >4 µg/ml, pic 30-40 µg/ml).

Intoxicació:

En dosi única diària:

Vall: > 2 µg/ml

En dosi múltiple diària:

Vall: > 10 µg/ml

Actuació: en cas d'intoxicació suspendre l'administració d'amikacina fins que les concentracions vall siguin terapèutiques i fixar nova dosi. En cas d'intoxicació greu l'eficàcia de l'hemodiàlisi és del 50-100%.

Mètode analític: immunoassaig turbidimètric homogeni de micropartícules (QMS).

Estabilitat de la mostra: elevada inestabilitat de les mostres; cal fer el transport en fred i centrifugar-les en un temps màxim de 30 minuts. La mostra s'ha de mantenir en nevera fins un màxim de 24 h o congelar el plasma/sèrum per evitar degradacions.

Dies de realització de la prova: diàriament de dilluns a divendres



TITOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	8 DE 51

Gentamicina / Tobramicina 1,2,3,4	Evidència científica : A
--	---------------------------------

Justificació: prevenció de la nefrotoxicitat.

Indicació de la determinació: obligatòria monitorització per la potencial gravetat dels seus efectes adversos.

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ Tap vermell).

Obtenció de mostres:

- Administració de gentamicina i tobramicina en dosi única diària :
Efectuar una única extracció a les 10 h de l'inici de l'administració del fàrmac:
Alternativament, en dosi única, poden extreure's Cp vall i Cp pic per valorar la idoneïtat de la posologia.
- Administració de gentamicina i tobramicina en dosi múltiple diària :
 - Vall (abans de l'administració del fàrmac).
Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.
En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).
 - Pic (30 minuts després de finalitzar l'administració)

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps): primera determinació a partir de les 24 h després de l'inici del tractament, posteriorment cada 3-4 dies o passades 24 h si es modifica la dosi.

Concentracions terapèutiques (unitats):

- Administració de gentamicina i tobramicina en dosi única diària:
Cp vall: < 0.5 µg/mL.
Cp pic: 16-20 µg/mL en infecció moderada i 20-24 µg/mL en infecció greu amb compromís vital



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT		Novembre 2021		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	9 DE 51

Si s'extreu concentració a les 10 h. de l'administració del fàrmac:

- **Concentracions < 3,0 µg/ml: Continuar dosificació cada 24 h.**
 - **Concentracions entre 3 - 5 µg/ml: dosificar cada 36 h.**
 - **Concentracions entre 5,1 - 7 µg/ml: dosificar cada 48 h.**
 - **Concentracions > 7 µg/ml: suspendre 24 h. la dosificació i passar a dosi múltiple diària**
- Administració de gentamicina i tobramicina en règim de dosi múltiple :

Cp vall: de 0.5 - 1 µg/ml en infeccions moderades, de 1 - 2 µg/ml en infecció greu amb compromís vital.

Cp pic: nens 5 - 10 µg/ml; adults 6 - 8 µg/ml en infeccions moderades, de 8 - 10 µg/ml en infecció greu amb compromís vital (en pacients crítics amb neutropènia, els aminoglicòsids presenten menor eficàcia i pot ser necessari incrementar les C_{pic} i C_{vall} per obtenir una correcta activitat bactericida (vall <3 µg/ml, pic 10-15 µg/ml).

En casos d'endocarditis bacteriana, una concentració pic de 4 µg/ml de gentamicina associada a betalactàmics pot ser suficient per aconseguir un efecte sinèrgic.

Intoxicació:

En dosi única diària:

Vall: > 1 µg/ml

En dosi múltiple diària:

Vall: > 3 µg/ml

Actuació: suspendre l'administració del fàrmac fins que les concentracions vall siguin terapèutiques i fixar nova dosi. En cas d'intoxicació greu l'eficàcia de l'hemodiàlisi és del \pm 30%.

Mètode analític: immunoassaig turbidimètric homogeni de micropartícules (QMS).

Estabilitat de la mostra: elevada inestabilitat de les mostres: cal fer el transport en fred i centrifugar-les en un temps màxim de 30 minuts. La mostra s'ha de mantenir en nevera fins un màxim de 24 h, o congelar el plasma/sèrum per evitar degradacions.

Dies de realització de la prova: diàriament de dilluns a divendres.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	10 DE 51

Taula 1. Resum dels objectius terapèutics de Cp en aminoglicòsids:

		Infecció moderada	Infecció greu/amb compromís vital
Dosi única	Amikacina	Vall <8 µg/ml (extracció 10 h) Vall < 1 µg/mL. Pic 40-50 µg/mL (Dosi cada 24 h)	Vall <10 µg/ml (extracció 10 h) Pic 50-60 µg/mL (Dosi cada 24 h)
	Gentamicina Tobramicina	Vall = < 1 µg/ml (extracció 10 h) Vall < 0.5 µg/mL Pic 16-20 µg/mL (Dosi cada 24 h)	Vall = < 3 µg/ml (extracció 10 h) Pic 20-24 µg/mL (Dosi cada 24 h)
Dosi múltiple	Amikacina	Vall = 1-4 µg/ml Pic = 20-25 µg/ml	Vall = 4-8 µg/ml Pic = 25-30µg/ml*
	Gentamicina Tobramicina	Vall = 0,5-1 µg/ml Pic = 6-8 µg/ml	Vall = 1-2 µg/ml Pic = 8-10 µg/ml*

*Veure comentari corresponent al text en cas de pacient crític amb neutropènia.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	11 DE 51

GLICOPÈPTIDS

Teicoplanina 2,6-7 **Evidència científica : A**

Justificació:

- Optimització terapèutica (relació entre l'eficàcia i Cp).
- Manca d'evidència d'una relació clara entre les Cp i l'aparició d'efectes secundaris.

Recomanació de la determinació:

- Infecció greu (endocarditis, infecció osteo-articular).
- Disfunció renal.
- Tractament perllongat (per exemple, osteomielitis).

Tipus de mostra: sèrum (tub GRoigBQ- tap vermell).

Obtenció de mostres: Vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció : mínim 1 ml.

Monitoratge (temps):

- Primera determinació el 3er dia de tractament (posterior a la dosi de càrrega).
- Si es modifica dosi, no repetir abans de 48 h.
- Un cop establitzada la dosi, no cal repetir l'estudi de Cp periòdicament, a menys que la funció renal estigui alterada.

Concentracions terapèutiques:

Cp vall: 10 - 20 µg/ml.

En tractament d'endocarditis bacteriana es recomanen Cp vall: 30 - 40 µg/ml.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians			DATA DOCUMENT		Novembre 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	12 DE 51

Intoxicació:

Manca d'estudis que estableixin un punt de tall i una bona correlació.

Associació amb el desenvolupament de trombocitopènia a concentracions > 60 µg/ml.

Mètode analític: immunoassaig turbidimètric homogeni de micropartícules (QMS).

Estabilitat de la mostra: estable 4 h a temperatura ambient, 48 h en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: diàriament de dilluns a divendres.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	13 DE 51

Vancomicina 1,2,4,8,9,10,23,39,40

Evidència científica : A

Justificació:

- Prevenció dels efectes secundaris.
- Possible aparició de resistències en tractament a dosi infraterapèutiques.
- Prevenció de fracàs terapèutic en casos de microorganismes amb una CMI elevada.

Indicació de la determinació:

- Tractaments perllongats (≥ 5 dies).
- Alt risc de nefrotoxicitat o disfunció renal.
- Administració concomitant de fàrmacs nefrotòxics.
- Nounats i pacients pediàtrics.
- Gestants.
- Obesitat/baix pes.
- Canvis de dosi.
- La determinació de Cp no està indicada en cas d'administrar vancomicina per via oral.

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ- tap vermell).

Obtenció de mostres:

Amb les evidències publicades en els darrers anys, la determinació de Cp vall es considera suficient per fer el seguiment correcte del tractament continuat amb vancomicina.

- Vall (immediatament abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos.](#)

En els casos en que es consideri necessari (per ex. infeccions SNC) i per garantir l'eficàcia de la posologia administrada:

- Pic (3 h. després de l'inici de la infusió)

Volum d'extracció mínim: 1ml



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	14 DE 51

Monitoratge (temps):

- Primera determinació: a la 4a-5a dosi (abans en cas de disfunció renal).
- Posteriorment control cada 3-5 dies (si no es realitza canvi de dosi).
- En cas de canvi de dosi, a la 4a-5a dosi (abans en cas de disfunció renal).

Concentracions terapèutiques (unitats):

- **Cp vall: 10 - 15 µg/ml.**

En valors de 5-10 µg/ml i 15-20 µg/ml valorar individualment la necessitat d'ajust de posologia. En aquests casos es recomana també consultar un expert en malalties infeccioses.

En casos de dubte d'ajust de dosi, atès que l'objectiu farmacocinètic/farmacodinàmic (PK/PD) relacionat amb l'eficàcia és $AUC/CMI \geq 400$, es recomana calcular el valor de l'AUC corresponent a la Cp vall obtinguda. (Consultar al servei de Farmàcia ext. 3304)

- **Cp pic: 20 - 40 µg/ml.**

Intoxicació: Cp vall > 20 µg/ml.

Actuació:

- ✓ Si funció renal correcta, saltar la següent dosi, i posteriorment disminuir dosi o ampliar interval d'administració. Realitzar seguiment de Cp vall fins a normalització, amb control continuat de la funció renal.
- ✓ Si disfunció renal: suspendre el tractament fins a la normalització de concentracions vall (<15 µg/ml.) quan es reinici ajustar les dosis segons la funció renal. En funció del grau d'insuficiència renal, optimitzar la diuresi i si precisa, iniciar teràpia de substitució renal (diàlisi peritoneal o hemofiltració; l'hemodiàlisi no és útil per augmentar l'eliminació del fàrmac).

Mètode analític: immunoassaig turbidimètric homogeni de micropartícules (QMS).

Estabilitat de la mostra: estable 3 dies a temperatura ambient, 8 dies en nevera i 1 mes en congelador.

Dies de realització de la prova: diàriament de dilluns a divendres.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	15 DE 51

BETA-LACTÀMICS

Ampicil·lina 1,2,4,27,29,30,33,34,38,46

Evidència científica : B

Justificació:

- Relació moderada entre l'eficàcia i concentracions correctes.
- Relació entre concentracions elevades i l'aparició d'efectes secundaris.

Recomanacions de la determinació:

Pacients amb aïllament microbiològic que compleixin algun dels següents criteris:

- Infecció greu en pacient crític
- Grans cremats
- Pacient amb teràpia renal substitutiva
- Pacient amb ECMO
- Pacients amb manca de resposta terapèutica (tot i focus infeccions controlat i microorganisme sensible)
- Pacients que rebin beta-lactàmics amb sospita de toxicitat relacionada amb el fàrmac

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell).

Obtenció de mostres: Vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1ml.

Monitoratge (temps):

- Primera determinació 24 – 48 h. després de l'inici del tractament
- Controls posteriors (pediatria i adults) : setmanals o en cas de modificació de la dosi



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians			DATA DOCUMENT		Novembre 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	16 DE 51

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentració vall lliure* recomanada: 4 vegades CMI

Si no es disposa de CMI, caldrà sol·licitar-la al servei de Microbiologia per poder fer les recomanacions.

Si no es pot obtenir la CMI es valorarà, si es disposa, segons el punt de tall ECOFF establert per l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), específic per la combinació microorganisme-antimicrobià (<https://mic.eucast.org/search/>)

***La conversió de concentració total a concentració lliure es calcula tenint en compte la unió de l'antibiòtic beta-lactàmic a les proteïnes plasmàtiques, restant el % de fàrmac unit a proteïnes al valor de concentració vall total aportat pel laboratori (annex 4).**

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector UV (HPLC-UV).

Estabilitat de la mostra: estable 4 h a temperatura ambient, 48 h en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: de manera programada de dilluns a divendres.

En cas d'urgència contacteu amb el laboratori (ext. 6973/4840) de 8.00 h a 17.00 h.



TITOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	17 DE 51

Cefepima 1,2,4,27,28,29,30,33,34,38,46

Evidència científica : B

Justificació:

- Relació moderada entre l'eficàcia i concentracions correctes.
- Relació entre concentracions elevades i l'aparició d'efectes secundaris.

Recomanacions de la determinació:

Pacients amb aïllament microbiològic que compleixin algun dels següents criteris:

- Infecció greu en pacient crític
- Grans cremats
- Pacient amb teràpia renal substitutiva
- Pacient amb ECMO
- Pacients amb manca de resposta terapèutica (tot i focus infeccions controlat i microorganisme sensible)
- Pacients que rebin beta-lactàmics amb sospita de toxicitat relacionada amb el fàrmac

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell).

Obtenció de mostres: Vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció : 1 ml.

Monitoratge (temps) :

- Primera determinació 24 – 48 h. Després de l'inici del tractament
- Controls posteriors (pediatria i adults): setmanals o en cas de modificació de la dosi



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT		Novembre 2021		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	18 DE 51

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentració vall lliure* recomanades: 4 vegades CMI

Si no es disposa de CMI, caldrà sol·licitar-la al servei de Microbiologia per poder fer les recomanacions.

Si no es pot obtenir la CMI es valorarà, si es disposa, segons el punt de tall ECOFF establert per l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), específic per la combinació microorganisme-antimicrobià (<https://mic.eucast.org/search/>)

***La conversió de concentració total a concentració lliure es calcula tenint en compte la unió de l'antibiòtic beta-lactàmic a les proteïnes plasmàtiques, restant el % de fàrmac unit a proteïnes al valor de concentració vall total aportat pel laboratori (annex 4).**

Concentracions tòxiques (unitats): > 35 µg/ml

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector UV (HPLC-UV).

Estabilitat de la mostra: estable 4 h a temperatura ambient, 48 h en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: de manera programada de dilluns a divendres.

En cas d'urgència contacteu amb el laboratori (ext. 6973/4840) de 8.00 h a 17.00 h.



TITOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	19 DE 51

Ceftazidima 1,2,4,27,29,30,33,34,38,46

Evidència científica : B

Justificació:

- Relació moderada entre l'eficàcia i concentracions correctes.
- Relació entre concentracions elevades i l'aparició d'efectes secundaris.

Recomanacions de la determinació:

Pacients amb aïllament microbiològic que compleixin algun dels següents criteris:

- Infecció greu en pacient crític
- Grans cremats
- Pacient amb teràpia renal substitutiva
- Pacient amb ECMO
- Pacients amb manca de resposta terapèutica (tot i focus infeccions controlat i microorganisme sensible)
- Pacients que rebin beta-lactàmics amb sospita de toxicitat relacionada amb el fàrmac

Tipus de mostra: sèrum (tub GroigBQ tap vermell).

Obtenció de mostres: Vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1ml.

Monitoratge (temps):

- Primera determinació 24 – 48 h. Després de l'inici del tractament
- Controls posteriors (pediatria i adults): setmanals o en cas de modificació de la dosi



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	20 DE 51

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentració vall lliure* recomanades: 4 vegades CMI

Si no es disposa de CMI, caldrà sol·licitar-la al servei de Microbiologia per poder fer les recomanacions.

Si no es pot obtenir la CMI es valorarà, si es disposa, segons el punt de tall ECOFF establert per l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), específic per la combinació microorganisme-antimicrobià (<https://mic.eucast.org/search/>)

***La conversió de concentració total a concentració lliure es calcula tenint en compte la unió de l'antibiòtic beta-lactàmic a les proteïnes plasmàtiques, restant el % de fàrmac unit a proteïnes al valor de concentració vall total aportat pel laboratori (annex 4).**

Concentracions tòxiques (unitats): > 80 µg/ml

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector UV (HPLC-UV).

Estabilitat de la mostra: estable 4 h a temperatura ambient, 48 h en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: de manera programada de dilluns a divendres.

En cas d'urgència contacteu amb el laboratori (ext. 6973/4840) de 8.00 h a 17.00 h.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	21 DE 51

Meropenem 1,2,4,27,29,30,33,34,38,46

Evidència científica : B

Justificació:

- Relació moderada entre l'eficàcia i concentracions correctes.
- Relació entre concentracions elevades i l'aparició d'efectes secundaris.

Recomanacions de la determinació:

Pacients amb aïllament microbiològic que compleixin algun dels següents criteris:

- Infecció greu en pacient crític
- Grans cremats
- Pacient amb teràpia renal substitutiva
- Pacient amb ECMO
- Pacients amb manca de resposta terapèutica (tot i focus infeccions controlat i microorganisme sensible)
- Pacients que rebin beta-lactàmics amb sospita de toxicitat relacionada amb el fàrmac

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell).

Obtenció de mostres: Vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps):

- Primera determinació 24 – 48 h. després de l'inici del tractament
- Controls posteriors (pediatria i adults) : setmanals o en cas de modificació de la dosi



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT		Novembre 2021		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	22 DE 51

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentració vall lliure* recomanades: 4 vegades CMI

Si no es disposa de CMI, caldrà sol·licitar-la al servei de Microbiologia per poder fer les recomanacions.

Si no es pot obtenir la CMI es valorarà, si es disposa, segons el punt de tall ECOFF establert per l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), específic per la combinació microorganisme-antimicrobià (<https://mic.eucast.org/search/>)

***La conversió de concentració total a concentració lliure es calcula tenint en compte la unió de l'antibiòtic beta-lactàmic a les proteïnes plasmàtiques, restant el % de fàrmac unit a proteïnes al valor de concentració vall total aportat pel laboratori (annex 4).**

Concentracions tòxiques (unitats): > 44 µg/ml.

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector UV (HPLC-UV).

Estabilitat de la mostra: estable 4 h a temperatura ambient, 48 h en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: de manera programada de dilluns a divendres.

En cas d'urgència contacteu amb el laboratori (ext. 6973/4840) de 8.00 h a 17.00 h



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	23 DE 51

Ertapenem 1,2,4,27,29,30,32,33,34,38,46

Evidència científica : B

Justificació:

- Relació moderada entre l'eficàcia i concentracions correctes.
- Relació entre concentracions elevades i l'aparició d'efectes secundaris.

Recomanacions de la determinació:

Pacients amb aïllament microbiològic que compleixin algun dels següents criteris:

- Infecció greu en pacient crític
- Grans cremats
- Pacient amb teràpia renal substitutiva
- Pacient amb ECMO
- Pacients amb manca de resposta terapèutica (tot i focus infeccions controlat i microorganisme sensible)
- Pacients que rebin beta-lactàmics amb sospita de toxicitat relacionada amb el fàrmac

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell).

Obtenció de mostres: Vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1ml.

Monitoratge (temps):

- Primera determinació 24 – 48 h. després de l'inici del tractament
- Controls posteriors (pediatria i adults) : setmanals o en cas de modificació de la dosi



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians			DATA DOCUMENT		Novembre 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	24 DE 51

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentració vall lliure* recomanades: 4 vegades CMI

Si no es disposa de CMI, caldrà sol·licitar-la al servei de Microbiologia per poder fer les recomanacions.

Si no es pot obtenir la CMI es valorarà, si es disposa, segons el punt de tall ECOFF establert per l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), específic per la combinació microorganisme-antimicrobià (<https://mic.eucast.org/search/>)

***La conversió de concentració total a concentració lliure es calcula tenint en compte la unió de l'antibiòtic beta-lactàmic a les proteïnes plasmàtiques, restant el % de fàrmac unit a proteïnes al valor de concentració vall total aportat pel laboratori (annex 4).**

Concentracions tòxiques (unitats): no hi ha dades que defineixin de manera conclouent una concentració vall orientativa de toxicitat.

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector UV (HPLC-UV).

Estabilitat de la mostra: estable 4 h a temperatura ambient, 48 h en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: de manera programada de dilluns a divendres.

En cas d'urgència contacteu amb el laboratori (ext. 6973/4840) de 8.00 h a 17.00 h.



TITOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	25 DE 51

Piperacil·lina 1,2,4,27,29,30,31,33,34,38,46

Evidència científica : B

Justificació:

- Relació moderada entre l'eficàcia i concentracions correctes.
- Relació entre concentracions elevades i l'aparició d'efectes secundaris.

Recomanacions de la determinació:

Pacients amb aïllament microbiològic que compleixin algun dels següents criteris:

- Infecció greu en pacient crític
- Grans cremats
- Pacient amb teràpia renal substitutiva
- Pacient amb ECMO
- Pacients amb manca de resposta terapèutica (tot i focus infeccions controlat i microorganisme sensible)
- Pacients que rebin beta-lactàmics amb sospita de toxicitat relacionada amb el fàrmac

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell).

Obtenció de mostres: Vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1ml.

Monitoratge (temps):

- Primera mostra 24 - 48h després de l'inici del tractament
- Controls posteriors (pediatria i adults) : setmanals o en cas de modificació de la dosi



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT		Novembre 2021		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	26 DE 51

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentració vall lliure* recomanades: 4 vegades CMI

Si no es disposa de CMI, caldrà sol·licitar-la al servei de Microbiologia per poder fer les recomanacions.

Si no es pot obtenir la CMI es valorarà, si es disposa, segons el punt de tall ECOFF establert per l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), específic per la combinació microorganisme-antimicrobià (<https://mic.eucast.org/search/>)

***La conversió de concentració total a concentració lliure es calcula tenint en compte la unió de l'antibiòtic beta-lactàmic a les proteïnes plasmàtiques, restant el % de fàrmac unit a proteïnes al valor de concentració vall total aportat pel laboratori (annex 4).**

Concentracions tòxiques (unitats): piperacil·lina > 157 µg/ml

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector UV (HPLC-UV).

Estabilitat de la mostra: estable 4 h a temperatura ambient, 48 h en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: de manera programada de dilluns a divendres.

En cas d'urgència contacteu amb el laboratori (ext. 6973/4840) de 8.00 h a 17.00 h.



TITOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	27 DE 51

OXAZOLIDINONES

Linezolid^{2,17,18}

Evidència científica : A

Justificació:

- variabilitat interindividual significativa.
- toxicitat hematològica.
- interaccions farmacològiques .

Indicació de la determinació:

- previsió de tractament ≥ 7 dies.
- co-administració amb d'altres fàrmacs amb els que pot presentar interaccions farmacològiques (veure annex 1).
- insuficiència renal greu.

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell).

Obtenció de mostres: Vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps): si es preveu tractament perllongat, determinar Cp a partir de les 48 h després de l'inici del tractament i posteriorment cada 2-3 setmanes

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentracions vall: 2 - 7 µg/ml



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	28 DE 51

Intoxicació:

Associació entre concentracions elevades de linezolid i toxicitat hematològica. No hi ha dades concloents d'una concentració vall orientativa de toxicitat.

Actuació: suspendre l'administració del fàrmac sempre que se sospiti toxicitat. Reiniciar quan la toxicitat s'hagi resolt. L'eficàcia de l'hemodiàlisi és del $\pm 30\%$.

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector UV (HPLC-UV)

Estabilitat de la mostra: estable 4 h a temperatura ambient, 48 h en nevera i 3 mesos en congelador

Dies de realització de la prova: de dilluns a divendres de forma programada.

En cas d'urgència contacteu amb el laboratori (ext. 6973/4840) de 8.00 h a 17.00 h.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	29 DE 51

ANTIFÚNGICS

Voriconazole 2,11,12,13,22,24,25,26,37

Evidència científica : A

Justificació:

- Relació moderada entre l'eficàcia i concentracions correctes.
- Relació entre concentracions elevades i l'aparició d'efectes secundaris (hepàtics i neurològics).

Recomanacions de la determinació:

- Manca de resposta terapèutica.
- Co-administració amb fàrmacs amb els que estigui descrita la interacció farmacocinètica (annex 2).
- Canvi de via d'administració (de via oral a intravenosa o a la inversa).
- Pacient amb ECMO.
- Insuficiència hepàtica.
- Pacient pediàtric.

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell).

Obtenció de mostres: Vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps):

- Primera mostra entre 4-6 dies després de l'inici del tractament (si s'ha administrat dosi de càrrega extreure als 3-4 dies).
- Controls posteriors
 - o Pediatria: setmanals



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	30 DE 51

- Adults: es realitzaran controls si:
 - Introducció o retirada de fàrmacs que interaccionin.
 - Sospita d'intoxicació.
 - Modificació de la dosi.

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentracions vall: 1 - 5,0 µg/ml

Cp pre-dosi < a **1 µg/ml** : augment del 50% de la dosi diària.

En cas d'augment de dosi en 2 o més ocasions consecutives sense aconseguir les CP desitjades: augment del 50 % de la dosi diària, ajustant la freqüència d'administració de cada 12 hores a cada 8 hores.

Concentracions tòxiques (unitats): **≥6 µg/ml** (relacionades sobretot amb hepatotoxicitat i neurotoxicitat).

En cas d'aparició d'efectes adversos atribuïts al voriconazole, considerats molt rellevants per part del clínic responsable: interrupció de l'administració del VCZ fins que la Cp torni a estar dins de l'interval terapèutic desitjat o bé fins que l'efecte advers es consideri controlat.

En aquests casos es recomana una nova determinació de Cp entre el tercer i cinquè dia de l'aparició de l'efecte advers. Posteriorment, reinici del VCZ amb una disminució del 50 % de la dosi diària.

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector fluorescent (HPLC-fluo)

Estabilitat de la mostra : estable 4 h. a temperatura ambient, 48 h. en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: de manera programada els dijous feiners de cada setmana.

En cas d'urgència, de dilluns a divendres (contacteu amb el laboratori ext. 6973/4840).



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	31 DE 51

Posaconazole 2,5,11,22,25 Evidència científica : A

Justificació: gran variabilitat interindividual i múltiples interaccions farmacològiques.

Indicació de la determinació: es recomana monitoritzar en cas d'utilitzar suspensió oral, tant en tractament com en profilaxi, si:

- Manca de resposta terapèutica.
- Pacient pediàtric.
- Canvis de via d'administració (d'intravenosa a oral).
- Alteracions gastrointestinals.
- Tractament concomitant amb fàrmacs que puguin interaccionar amb posaconazole, entre d'altres, protectors gàstrics (inhibidors de la bomba de protons) (annex 2).
- Infecció fúngica de bretxa en pacient que el rep com a profilaxi.

Si s'administra en forma de comprimits gastroresistents o via intravenosa, els pacients assoleixen Cp terapèutiques en les primeres 24-48 h. de tractament.

En aquests casos, només es recomana monitoritzar l'antifúngic si hi ha tractament concomitant amb fàrmacs que hi puguin interaccionar.

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell)

Obtenció de mostres: Vall (abans d'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps): a partir dels 4-6 dies de l'inici del tractament. Repetir segons criteri clínic o en cas de:

- Manca de resposta terapèutica.
- Introducció o retirada de fàrmacs que interaccionin.
- Sospita d'intoxicació.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	32 DE 51

Concentracions terapèutiques (unitats):

Cp vall : 0,7 - 2,5 µg/ml.

En casos d' infecció fúngica invasora refractària es recomanen Cp vall > 1,3 µg/ml

Intoxicació:

No existeix associació clara entre les Cp de posaconazole i toxicitat.

Actuació: suspendre el tractament fins que les Cp vall siguin terapèutiques. L'hemodiàlisi no és eficaç.

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector fluorescent (HPLC-fluo).

Estabilitat de la mostra : estable 4 h. a temperatura ambient, 48 h. en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: de manera programada els dijous feiners de cada setmana.

En cas d'urgència, de dilluns a divendres (contacteu amb el laboratori ext. 6973/4840).



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	33 DE 51

Itraconazole 2,5,11,22,25

Evidència científica : B

Justificació: gran variabilitat interindividual i múltiples interaccions farmacològiques.

Indicació de la determinació: es recomana monitoritzar en cas d'utilitzar suspensió oral, tant en tractament com en profilaxi, si:

- Manca de resposta terapèutica en tractament.
- Pacient pediàtric.
- Alteracions gastrointestinals.
- Tractament concomitant amb fàrmacs que puguin interaccionar amb itraconazole, entre d'altres, protectors gàstrics (inhibidors de la bomba de protons) (annex 2).
- Infecció fúngica de bretxa en pacient que el rep com a profilaxi.

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell)

Obtenció de mostres: Vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps): a partir dels 4-6 dies de l'inici del tractament. Repetir segons criteri clínic o en cas de:

- Manca de resposta terapèutica.
- Introducció o retirada de fàrmacs que interaccionin.
- Sospita de Toxicitat

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentracions vall: (Itraconazole + hidrox-iitraconazole)

Profilaxi > 0.5 µg/ml

Tractament : 1 – 2 µg/ml (fracàs terapèutic si < 1 µg/ml)

Histoplasmosi > 1 µg/ml



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	34 DE 51

Intoxicació:

Cp vall >17 µg/ml

Actuació: suspendre el tractament fins que les Cp vall siguin terapèutiques. L'hemodiàlisi no és eficaç.

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector fluorescent (HPLC-fluo).

Estabilitat de la mostra : estable 4 h. a temperatura ambient, 48 h. en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: de manera programada els dijous feiners de cada setmana.

En cas d'urgència, de dilluns a divendres (contacteu amb el laboratori ext. 6973/4840).



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	35 DE 51

Isavuconazole 35,36,37,45

Evidència científica : B

Justificació: gran variabilitat interindividual i múltiples interaccions farmacològiques.

Indicació de la determinació: es recomana monitoritzar en cas d'utilitzar suspensió oral, tant en tractament com en profilaxi, si:

- Pacient pediàtric
- Manca de resposta terapèutica en tractament.
- Alteracions gastrointestinals.
- Pacient amb ECMO.
- Tractament concomitant amb fàrmacs que puguin interaccionar amb isavuconazole (annex 2).
- Infecció fúngica de bretxa en pacient que el rep com a profilaxi.

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell)

Obtenció de mostres: Vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps): a partir dels 4-6 dies de l'inici del tractament. Repetir segons criteri clínic o en cas de:

- Manca de resposta terapèutica.
- Introducció o retirada de fàrmacs que interaccionin.
- Sospita d'intoxicació.

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentracions vall:

Profilaxi > 2.5 - 5.0 µg/ml

Tractament IFI: 2.5 - 10 µg/ml



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT		Novembre 2021		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	36 DE 51

- Mucormicosi*: >4 – 10 µg/ml.
- Aspergillus spp. (infecció localitzada)*: 2.5 – 5 µg/ml.
- Aspergillus spp. (infecció disseminada)*: 3 – 6 µg/ml.
- Aspergillus spp. (infecció SNC)*: 4 – 10 µg/ml.
- Càndida spp.: 2.5 – 5 µg/ml

**Cal prendre aquestes recomanacions amb precaució, ja que l'evidència és escassa*

Intoxicació:

No estan descrites Cp tòxiques per isavuconazole (escassa bibliografia)

Actuació: suspendre el tractament fins que les Cp vall siguin terapèutiques. L'hemodiàlisi no és eficaç.

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector fluorescent (HPLC-fluo).

Estabilitat de la mostra: estable 4 h. a temperatura ambient, 48 h. en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: de manera programada els dijous feiners de cada setmana.

En cas d'urgència, de dilluns a divendres (contacteu amb el laboratori ext. 6973/4840).



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	37 DE 51

ANTIVIRALS

Ganciclovir 2,14,15

Evidència científica : B

Justificació: Prevenció de la toxicitat medul·lar i garantir l'eficàcia terapèutica.

Indicació de la determinació:

- Insuficiència renal moderada o greu.
- Pacient sotmès a tècnica de depuració extra renal.
- Tractament concomitant amb d'altres fàrmacs mielotòxics.
- Insuficiència medul·lar.
- Administració de valganciclovir per via oral en pacient amb patologia digestiva/sospita de malabsorció.

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell)

Obtenció de mostres:

- Vall (abans de l'administració del fàrmac).
- Pic (als 60 minuts o en acabar la perfusió del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps): Primera determinació a les 24 h. de l'inici del tractament.

Repetir controls posteriors en cas de:

- Toxicitat.
- Concentracions infra o supraterapèutiques.
- Segons criteri clínic.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians			DATA DOCUMENT		Novembre 2021	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	38 DE 51

Concentracions terapèutiques (unitats):

- **Concentracions vall: 0,5 - 2 µg/ml**
- **Concentracions pic: 8 - 12 µg/ml**

Intoxicació: concentracions de ganciclovir vall > 6 µg/ml.

Actuació: suspendre l'administració del fàrmac sempre que les concentracions vall superin els 6 µg/ml i fins que s'assoleixi el marge terapèutic (<2 µg/ml). En cas d'intoxicacions greus l'eficàcia de l'hemodiàlisi és del 40-50%.

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector UV (HPLC-UV)

Estabilitat de la mostra: estable 4 h a temperatura ambient, 48 h en nevera i 3 mesos en congelador

Dies de realització de la prova: : de dilluns a divendres de forma programada.

En cas d'urgència contacteu amb el laboratori (ext. 6973/4840) de 8.00 h a 17.00 h.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	39 DE 51

Ribavirina(*) ^{2,15,16}

Evidència científica : B

(*) Dades només aplicables a pacients en tractament amb ribavirina per hepatitis vírica.

Justificació:

- Prevenció de l'anèmia hemolítica.
- Mantenir concentracions terapèutiques.

Indicació de la determinació:

- Tractament ≥ 4 setmanes.
- Insuficiència renal greu (opcional).
- Tècniques de depuració extra renal (opcional).

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell).

Obtenció de mostres: vall (abans de l'administració del fàrmac).

Sempre que sigui possible, s'evitarà fer l'extracció pel catèter d'administració del fàrmac i s'efectuarà de forma preferent a través d'altres vies venoses perifèriques, si se'n disposa.

En cas que no sigui possible, cal seguir les recomanacions descrites en el procediment: D.011.02 [Permeabilitat dels accessos venosos](#).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps): a partir de les 4 setmanes de l'inici del tractament. Posteriorment cada 4 setmanes fins estabilització de la dosi i Cp adequades.

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentracions vall: 1 - 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Intoxicació: Cp Vall $>3 \mu\text{g}/\text{ml}$

Actuació: suspendre l'administració del fàrmac, sempre que les Cp vall superin els $3 \mu\text{g}/\text{ml}$, fins que s'assoleixi el marge terapèutic.

L'hemodiàlisi és ineficaç.

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector UV (HPLC-UV).

Estabilitat de la mostra: estable 4 h. a temperatura ambient, 48 h. en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: periodicitat quinzenal segons peticions rebudes.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	40 DE 51

ANTIRETROVIRALS (INHIBIDORS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÀLEGS DE NUCLEÒSIDS, INHIBIDORS DE LA PROTEASA) ^{2,19,20,21,41,42,43,44} Evidència científica B

Justificació:

- Correlació entre la concentració plasmàtica i l'eficàcia terapèutica.
- Correlació entre la concentració plasmàtica i la toxicitat.
- Alta variabilitat interindividual amb baixa variabilitat intraindividual.
- Marge terapèutic estret.
- Interaccions farmacològiques (veure annex 3)

Indicació de la determinació :

Adults:

- Sospita clínica d'interacció fàrmac-fàrmac o fàrmac-alimentació significativa.
- Canvis fisiopatològics (gastrointestinals, hepàtics o renals) que poden implicar malabsorció, canvis en la distribució, metabolisme o eliminació.
- A valorar en gestants (especialment en les últimes etapes de l'embaràs).
- Sospita de toxicitat farmacològica.
- Falta de resposta virològica en un pacient amb correcta adherència al tractament i absència de resistències virals.
- Pesos extrems.

Nens i adolescents:

- Inici del tractament amb fàrmacs antiretrovirals susceptibles de monitorització.
- Sospita d'interacció entre fàrmacs o amb aliments.
- Fracàs terapèutic.
- Sospita de toxicitat farmacològica.
- Sospita de mala adherència no reconeguda pel pacient o convivents.
- Pesos extrems.

Tipus de mostra: sèrum (tub GROigBQ tap vermell) o plasma EDTA (EDTA 4 ml)



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT		Novembre 2021		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	41 DE 51

Obtenció de mostres:

- Vall: abans de l'administració de la dosi. Els que s'administren en dosi única nocturna cal fer l'extracció de la mostra al matí.
- Pic (en cas de sospita de toxicitat): darunavir, lopinavir-ritonavir, ritonavir de 2 – 6 hores després de l'administració. Efavirenz de 8 – 12 hores després de l'administració.

Concentracions terapèutiques (unitats) (pacients adults):

Fàrmac	Interval terapèutic (µg/ml)	
	Concentració mínima (vall)	Concentració màxima (pic)
Darunavir	>0.55	ND
Lopinavir/ ritonavir	1,0/4,0*	ND
Efavirenz	0,3-0,4	ND
	1,0	4

*Pacients tractats prèviament. ND: no determinat.

A causa de la manca de valors plasmàtics de referència de concentració plasmàtica en nens, els valors de referència d'adults s'utilitzen com a concentracions objectiu en nens.

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps):

En cas d'inici del tractament: a partir de les 3 setmanes (fase estacionaria). En cas de canvi de dosi, revalorar a les 2 setmanes.

En cas de sospita de toxicitat, interaccions o canvis fisiopatològics: en el moment de la sospita.

En el cas de l'efavirenz, les concentracions plasmàtiques en estat estacionari es poden assolir als 6 – 7 dies.

Mètode analític: cromatografia líquida d'alta pressió amb detector UV/visible o detector de masses (HPLC-UV o HPLC-MS).

Dies de realització de la prova: prova derivada des de la Unitat central de recepció d'espècimens (UCRE) de dilluns a divendres a l'Hospital Clínic (Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Secció de Farmacologia i Toxicologia : 9322754



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	42 DE 51

3.2 Recursos materials. Referències bibliogràfiques

1. GEIPC-SEIMC y SANAC. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. Farmacia hospitalaria. 2008;32:113-23.
2. Moraga Llop F, Cabañas Poy MJ. Guía de antiinfecciosos en pediatría. 2014.
3. García-Delgado R, Sánchez-Romero A, Tébar-Gil R, Marco-Macián A. Monitorización de niveles séricos de gentamicina en neonatos. Utilidad para el ajuste de dosis. An Esp Pediatr. 1997;46(1):47- 52.
4. 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). Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. Farm Hosp. 2008;32(2):113-23.
5. Díaz A, Garcés C. Uso actual de los antifúngicos triazoles en niños. Infectio. 2012;16 (Supl 3):82-93.
6. Shin-Woo K. Is Therapeutic Drug Monitoring of Teicoplanin Useful? Infect Chemother. 2014;46(1):64-65.
7. Kotsiou G, Fernandes C. Are teicoplanin levels important – should we be monitoring them? ASA newsletter. 2002;11.
8. American Society of Health-System Pharmacists. 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. Am J Health-Syst Pharm. 2009;66:82-98.
9. Ye Z-K, Li C, Zhai S-D. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. PLoS One. 2014;9(6):e99044. doi:10.1371/journal.pone.0099044
10. Lemaire M, Connolly B, Harvey E, Licht C. Treatment of paediatric vancomycin intoxication: a case report and review of literatura. NDT Plus. 2010;3:260-4.
11. Cendejas-Bueno E, Cuenca-Estrella M, Gómez-López A. Indicaciones clínicas de la monitorización de azoles de uso sistémico. Hacia la optimización del tratamiento de la infección fúngica. Rev Esp Quimioter. 2014;27(1):1-16.
12. Elewa H, El-Mekaty E, El-Bardissy A, Ensom MH, Wilby KJ. Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in the Management of Invasive Fungal Infections: A Critical Review. Clin Pharmacokinet. 2015;54(12):1223-35.
13. Lemaitre F, Barbaz M, Scailteux LM, Uhel F, Tadié JM, Verdier MC, Bellissant E. A case-report of unpredictable and massive voriconazole intoxication in a patient with extensive CYP2C19 and CYP2C9 polymorphisms. Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28(5):439-41.
14. Luck S, Lovering A, Griffiths P, Sharland M. Ganciclovir treatment in children: evidence of subtherapeutic levels. Int J Antimicrob Agents. 2011;37(5):445-8.
15. Leikin, J and Paloucek, F. Poisoning&Toxicology Handbook. 2nd ed. (1996-1997).
16. ONaik G, Tyagi M. A Pharmacological Profile of Ribavirin and Monitoring of its Plasma Concentration in Chronic Hepatitis C Infection . J Clin Exp Hepatol. 2012;2:42-54
17. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic droga monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with Linezolid in adult patients. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2034-42.
18. Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, Cordier L, Baldelli S, Merli S, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram- positive infections.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	43 DE 51

Int J Antimicrob Agents. 2013;41(6):586-9.

19. Acosta E, Gerber JG; Adult Pharmacology Committee of the AIDS Clinical Trials Group. Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. AIDS Res Hum Retroviruses. 2002;18:825-34.
20. Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. The Drug Monit. 2011;33:265-274.
21. Rakhmanina N, La Porte C. Chapter 17: Therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in the management of human immunodeficiency virus infection. A. Dasgusta (Ed.), Therapeutic drug monitoring: Newer drugs and biomarkers (pp. 373-389). Elsevier. 2012
22. Rivas AM, Cardona-Castro N. Antimicóticos de uso sistémico: ¿con que opciones terapéuticas contamos? Rev CES Med. 2009;23(1):61-76.
23. Hoang J, Dersch-Mills D, Bresee L, Kraft T, Vanderkooi OG. Achieving Therapeutic Vancomycin Levels in Pediatric Patients. Can J Hosp Pharm. 2014;67(6):416-22.
24. Park WD, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, et al. The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial. CID. 2012;55(8):1080-7.
25. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. J Antimicrob Chemother. 2014;69(5):1162-76.
26. Jin H, Wang T, Falcione BA, Olsen KM, Chen K, Tang H, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis 1. J Antimicrob Chemother. 2016. doi: 10.1093/jac/dkw045.
27. Roberts JA, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. BMC Infect Dis. 2012;12:152.
28. Lamoth F, Buclin T, Pascual A. High Cefepime Plasma Concentrations and Neurological Toxicity in Febrile Neutropenic Patients with Mild Impairment of Renal Function. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2010;4360-43.
29. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. Crit Care. 2011;15(5):R206.
30. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Witebolle X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F: Insufficient β lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. Crit Care 2010, 14:R126.
31. Conil JM, Georges B, Mimos O, Dieye E, Ruiz S, Cougot P, Samii K, Houin G, Saivin S: Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients. Intensive Care Med 2006, 32:2063-2066.
32. Matthew Pickering Stacy Brown Quantification and validation of HPLC-UV and LC-MS assays for therapeutic drug monitoring of ertapenem in human plasma First published: 14 October 2012 <https://doi.org/10.1002/bmc.2829>
33. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, 2018. <http://www.eucast.org>



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	44 DE 51

34. Verdier MC, Tribut O, Tattevin P, Le Tulzo Y, Michelet C, Bentué-Ferrer D. (2011) Simultaneous determination of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection; application to therapeutic drug monitoring.

Antimicrob Agents Chemoter 55(10) : 4873-9

35. Furfaro E, Signori A, Di Grazia C, Dominiotto A, Raiola AM, Aquino S, Ghiggi C, Ghiso A, Ungaro R, Angelucci E, Viscoli C, Mikulska M. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. J Antimicrob Chemother. 2019 Aug 1;74(8):2341-2346. doi: 10.1093/jac/dkz188. PMID: 31119272

36. McCarthy MW, Moriyama B, Petraitiene R, Walsh TJ, Petraitis V. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Isavuconazole. Clin Pharmacokinet. 2018 Dec;57(12):1483-1491. doi: 10.1007/s40262-018-0673-2. PMID: 29725999 Review.

37. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee DG, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR 3rd, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann AH, Zeiher B, Ullmann AJ. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):760-9. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26684607 Clinical Trial.

38. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intensive Care Med. 2020;46(6):1127-1153.

39. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2020;77(11):835-864.

40. Der Heggen T, Buyle FM, Claus B, et al. Vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring practices: guidelines versus real-life. Int J Clin Pharm. 2021 Apr 28.

41. Kakuda TN, Brochot A, Tomaka FL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of boosted once-daily darunavir. J Antimicrob Chemother. 2014;69:2591-2605

42. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, Lefebvre E, Opsomer M, Van de Casteele T, Tomaka F. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT		Novembre 2021		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	45 DE 51

treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. HIV Med. 2013 Jan;14(1):49-59.

43. Waalewijn H, Turkova A, Rakhmanina N, Cressey TR, Penazzato M, Colbers A, Burger DM; Pediatric Antiretroviral Working Group (PAWG). Optimizing Pediatric Dosing Recommendations and Treatment Management of Antiretroviral Drugs Using Therapeutic Drug Monitoring Data in Children Living With HIV. Ther Drug Monit. 2019 Aug;41(4):431-443.

44. Punyawudho B, Singkham N, Thammajaruk N, Dalodom T, Kerr SJ, Burger DM, Ruxrungtham K. Therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in HIV-infected patients. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016 Dec;9(12):1583-1595.

45. Risum M, Vestergaard MB, Weinreich UM, Helleberg M, Vissing NH, Jørgensen R. Therapeutic drug monitoring of isavuconazole: Serum concentration variability and success rates for reaching target in comparison with voriconazole. Antibiotics. 2021;23;10(5):487

46. Legg A, Halford M, McCarthy K. Plasma concentrations resulting from continuous infusion of meropenem in a community-based outpatient program: A case series. American Journal of Health-System Pharmacy. 2020 Dec 4;77(24):2074-80.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	46 DE 51

4. Documents i registres associats

Nom	Codi	Lloc d'arxiu	Responsable arxiu	Temps arxiu
Política d'antifecciosos 2015		http://www.vhebron.net/documents/9904922/9976006/Pol%C3%ADtica+antiifecciosos+-+gener+2015+V_2.0/25adb31c-9f9d-4a6b-8b99-6955c0a9f759		



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	47 DE 51

5. Annexos.

5.1. Principals interaccions farmacològiques de linezolid. Recomanacions.

Fàrmac	Interacció	Recomanació
Antidepressius tricíclics, inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO)	L'administració concomitant amb linezolid pot augmentar el risc de síndrome serotoninèrgica.	Evitar l'administració concomitant.
Dopaminèrgics	L'administració concomitant amb linezolid pot produir un augment dels efectes hipertensius.	Reduir les dosis del fàrmac dopaminèrgic
Opiacis	L'administració concomitant amb linezolid pot augmentar el risc de síndrome serotoninèrgica. El linezolid pot modificar l'acció dels analgèsics opiacis.	Evitar l'administració concomitant.
Rifampicina	Pot provocar disminució de les concentracions sanguínies de linezolid.	Valorar la necessitat de l'administració concomitant i monitoritzar Cp de linezolid.
Simpaticomimètics, vasopressors	El linezolid pot augmentar l'efecte hipertensiu dels α, β -agonistes.	Evitar l'administració concomitant.
Aliments rics en tiamina	L'administració concomitant amb linezolid pot augmentar el risc de síndrome serotoninèrgica.	Evitar la ingesta de quantitats excessives d'aquests aliments durant el tractament amb linezolid.
Warfarina	El linezolid pot produir reduccions en l'INR hemostàtic.	Monitoritzar INR hemostàtic

La interacció de linezolid amb aquests fàrmacs pot tenir lloc fins a 14 dies després de la suspensió del tractament.



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	48 DE 51

5. 2. Principals interaccions farmacològiques dels triazols.

Fàrmac	Fàrmacs que poden interaccionar
Itraconazole	<p>Agents antineoplàsics: alcaloids de la vinca, busulfà, docetaxel</p> <p>Antagonistes H2</p> <p>Antagonistes H1: (terfenadina, astemizol) Antiàcids</p> <p>Anticoagulants orals</p> <p>Antidepressius: reboxetina Ansiolítics: buspirona</p> <p>Anticomicials (fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital) Antihistamínic (terfenadina, astemizol)</p> <p>Antiretrovirals: Inhibidors de la proteasa, didanosina, efavirenz, etravirina, nevirapina Benzodiazepines (triazolam, midazolam oral i endovenós, alprazolam)</p> <p>Bloquejants dels canals del calci.</p> <p>Immunosupressors (ciclosporina, tacròlimus, siròlimus, everòlimus)</p> <p>Inhibidors de la bomba de protons</p> <p>Inhibidors de l'HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina)</p> <p>Corticoides (budesonida, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona)</p> <p>Tuberculostàtics (isoniazida, rifampicina, rifabutina)</p> <p>Opiacis (alfentanil, fentanil)</p> <p>Altres: claritromicina, eritromicina, digoxina, brotizolam, ebastina, cilostazol, disopiramida, halofantrina, repaglinida, terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, dofetilida, quinidina, pmozida, ebastina, metilprednisolona, alfentanil.</p>
Posaconazole	<p>Alcaloides de la vinca</p> <p>Alcaloides (ergotamina, ergometrin)</p> <p>Antagonistes H1 (terfenadina, astemizol)</p> <p>Antagonistes H2</p> <p>Anticomicials (carbamazepina, fenitoïna, fenobarbital)</p> <p>Macròlids: claritromicina i eritromicina</p> <p>Antirretrovirals: efavirenz, inhibidors de la proteasa (fosamprenavir, azatanavir i ritonavir)</p> <p>Benzodiazepines metabolitzades pel CYP3A</p> <p>Bloquejadors dels canals del calci</p> <p>Digoxina</p> <p>Immunosupressors (ciclosporina, tacròlimus, siròlimus, everòlimus)</p> <p>Inhibidors de la bomba de protons</p> <p>Inhibidors de l'HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina, atorvastatina)</p> <p>Inhibidors de la bomba de protons</p> <p>Sulfonilurees: glipizida</p> <p>Tuberculostàtics (rifampicina, rifabutina)</p> <p>Altres: primidona, cisaprida, pmozida, halofantrina, quinidina.</p>



TITOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	49 DE 51

Isavuconazole	<p>Antirretrovirals: efavirenz, etravirina, lopinavir/ritonavir, simeprevir</p> <p>Barbitúrics</p> <p>Carbamazepina i fenitoina</p> <p>Immunosupressors (ciclosporina, tacròlimus, siròlimus, everòlimus)</p> <p>Tuberculostàtics (rifampicina, rifabutina)</p> <p>Altres: aprepitant, fosaprepitant, doxorubicina, herba de Sant Joan, ulipristal, ivabradina, pioglitazona</p>
Voriconazole	<p>Alcaloides ergotamínics (ergotamina, ergometrina)</p> <p>Anticonceptius orals</p> <p>Antirretrovirals: efavirenz, ritonavir</p> <p>Antiinflamatoris no esteroïdals</p> <p>Barbitúrics</p> <p>Carbamazepina i fenitoina</p> <p>Immunosupressors (ciclosporina, tacròlimus, siròlimus, everòlimus)</p> <p>Sulfonilurees</p> <p>Inhibidors de l'HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina, atorvastatina)</p> <p>Barbitúrics</p> <p>Inhibidors de la bomba de protons</p> <p>Opiacis d'acció perllongada (oxicodona) i curta (fentanil)</p> <p>Tuberculostàtics (rifampicina, rifabutina)</p> <p>Altres: astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina, herba de Sant Joan.</p>



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians			DATA DOCUMENT	Novembre 2021		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	50 DE 51

5.3. Principals interaccions farmacològiques dels fàrmacs antirretrovirals.

Fàrmacs que poden modificar les Cp dels inhibidors de la proteasa en coadministració					
Antiàcids	Antiàcids Antagonistes H2 Inhibidors de la bomba de protons	Anticòmics	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoïna Àcid valproic	Antidepressius Ansiolítics Antipsicòtics	Fluvoxamina Inhibidors selectius de la serotonina Trazodona
Antifúngics	Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Antimalàrics	Artemisa Atovaquona Mefloquina	Tuberculostàtics	Bedaquilina Claritromicina Rifabutina Rifampicina Rifapentina
Medicació cardíaca	Amiodarona Bosentan Diltiazem	Corticoesteroids	Beclometasona Budesonida Dexametasona	Antivirals (VHC)	Boceprevir Ledipasvir/Sofosbuvir Simeprevir
Fitoteràpia	Herba de Sant Joan	Tractament hormonal	Anticonceptius orals	Narcòtics i opioides	Buprenorfina
Fàrmacs que poden modificar les Cp dels inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòtids en coadministració.					
Antiàcids	Antiàcids Antagonistes H2 Inhibidors de la bomba de protons	Anticòmics	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoïna	Antifúngics	Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole
Antimalàrics	Artemisinines	Tuberculostàtics	Claritromicina Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Corticoesteroides	Dexametasona
Antivirals (VHC)	Boceprevir Dasabuvir /Paritaprevir/ Ombitasvir	Productes herbolari	Herba de Sant Joan		



TÍTOL DOCUMENT	Procediment de monitorització d'antimicrobians		DATA DOCUMENT	Novembre 2021			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	51 DE 51

5.4. Unió d'alguns antimicrobians a proteïnes plasmàtiques.

Table 1. Protein binding of antibacterials commonly used in critically ill patients and of antibacterials in development (all protein binding data have been adapted from Donnelly et al.^[26] and MIMS Australia^[27]). We have also included data on antifungal agents for the reader's reference

Highly bound (>70%)	Moderately bound (70–30%)	Minimally bound (<30%)
Amphotericin B (90%)	Azithromycin (7–51%)	Amikacin (0–11%)
Anidulafungin (>99%)	Aztreonam (60%)	Amoxicillin (17–20%)
Caspofungin (97%)	Cefotaxime (40%)	Ampicillin (15–25%)
Cefazolin (75–85%)	Cefuroxime (33–50%)	Cefepime (16–19%)
Cefonicid (98%)	Cephalothin (55–75%)	Ceftazidime (17%)
Cefoperazone (90%)	Ciprofloxacin (20–40%)	Ceftobiprole (22%)
Cefoxitin (80–50%)	Clarithromycin (42–50%)	Cefpirome (9%)
Ceftriaxone (85–95%)	Chloramphenicol (60%)	Colistin (<10%)
Clindamycin (90% bound to α_1 -acid glycoprotein)	Levofloxacin (50%)	Doripenem (8%)
Cloxacillin (94%)	Linezolid (31%)	Ethambutol (20–30%)
Dalbavancin (93%)	Moxifloxacin (30–50%)	Fluconazole (11–12%)
Daptomycin (90–93%, 30% to α_1 -acid glycoprotein)	Nitrofurantoin (40%)	Fosfomycin (0%)
Dicloxacillin (97%)	Benzylpenicillin [penicillin-G] (65%)	Gentamycin (<30%)
Doxycycline (93%)	Piperacillin (30%)	Imipenem (20%)
Ertapenem (85–95%)	Sulfamethoxazole (68%)	Isoniazide (0–10%)
Erythromycin (73–81%)	Ticarcillin (55%)	Meropenem (2%)
Faropenem (96–99%)	Trimethoprim (45%)	Metronidazole (<20%)
Flucloxacillin (95%)	Vancomycin (30–60%)	Norfloxacin (10–15%)
Fusidic acid (95–97%)	Voriconazole (58%)	Polymyxin B (<10%)
Iclaprim (93%)		Quinupristin/dalfopristin (11–26%)
Itraconazole (99.8%)		Tobramycin (<30%)
Lincomycin (80–90%)		
Minocycline (75%)		
Nafcillin (90%)		
Oxacillin (93%)		
Posaconazole (>97%)		
Rifampicin [rifampin] (80%)		
Sulfisoxazole (92%)		
Teicoplanin (90–95%)		
Telavancin (92–94%)		
Tigecycline (71–89%)		

Referència: Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):99-110.

Exemple: si la piperacil·lina s'uneix a les proteïnes plasmàtiques en un 30% i obtenim una concentració TOTAL (facilitada pel laboratori de Bioquímica) de 100 mcg/ml:

Concentració LLIURE: $100 \frac{\text{mcg}}{\text{ml}} - \left(100 \frac{\text{mcg}}{\text{ml}} * \frac{30}{100}\right) = 70 \frac{\text{mcg}}{\text{ml}}$; aquest seria el valor a considerar.