

PROCEDIMENT			
Àmbit	Tipus	Estàndard d'acreditació	
Codi núm.	Títol	Data d'edició	Versió
	DOCUMENT SOBRE LA MONITORITZACIÓ D'ANTIMICROBIANS	FEBRER 2016	V1

Realització	Revisió	Aprovació
<p>Nom: Vima Bofarull, Jaume Fernández Polo, Aurora Soler Palacín, Pere Gasó Gago, Ingrid Bérgamo Vázquez, Silvia Cabello Ruiz, Vanessa</p> <p>Unitat/Direcció: Servei de Bioquímica Clínica Servei de Farmàcia Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria (Servei de Pediatria)</p> <p>Data: Gener 2016</p>	<p>Nom: Subcomissió d'Antibiòtics</p> <p>Unitat/Direcció: Adjunta a Gerència</p> <p>Data: juny 2016</p>	<p>Nom:</p> <p>Direcció:</p> <p>Data:</p>

Gestió de les modificacions: Subcomissió d'antibiòtics				
Data prevista de revisió:				
Versió	Data de revisió	Descripció de les modificacions	Validat per	Data de validació
V1	Febrer 2016	Revisió del contingut	SC d'antibiòtics	Febrer de 2016

Distribució del document



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 la determinació de les seves concentracions plasmàtiques.



PROCEDIMENT			
Àmbit	Tipus	Estàndard d'acreditació	
Codi núm.	Títol	Data d'edició	Versió
			V1

1. Objectiu

Recollir les indicacions per a l'estudi de concentracions plasmàtiques de determinats antimicrobians en el nostre centre, de cara a 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 dosi del fàrmac a partir de la interpretació dels valors de la seva concentració plasmàtica. Es pretén augmentar la probabilitat d'una resposta terapèutica correcta i reduir el risc d'una reacció tòxica, ajustant la dosi de tal manera que les concentracions plasmàtiques del fàrmac es trobin dins dels seus marges de seguretat – rang terapèutic –, el que permetrà controlar el tractament d'acord amb els criteris clínics d'eficàcia i seguretat.

2. Abast

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

3. Contingut

3.1. Activitats

Es classificaran els diferents antimicrobians en 4 grups segons l'evidència científica de la utilitat del monitoratge de Cp i de la disponibilitat de la tècnica en el nostre centre en el moment de redactar aquest document:

1. Disponibles actualment al nostre centre i amb aplicació evident a la pràctica clínica: amikacina, gentamicina, tobramicina, vancomicina, teicoplanina, voriconazol.



2. Disponibles al nostre centre i amb aplicació valorable en algunes situacions de la pràctica clínica: ganciclovir, ribavirina.
3. Pròximament disponibles al nostre centre i amb aplicació evident a la pràctica clínica: linezolid, antiretrovirals (inhibidors de la retrotranscriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids, inhibidors de la proteasa).
4. Pròximament disponibles al nostre centre i amb aplicació valorable en algunes situacions de la pràctica clínica: colistina, posaconazol, itraconazol.

Els membres redactors del document consideren que s'hauria de valorar la incorporació de la determinació de Cp dels antimicrobians dels grups 3 i 4 al nostre centre.

3.2. Taula de continguts

ANTIMICROBIANS DELS QUE ES DISPOSA ACTUALMENT DE TÈCNICA DE MONITORATGE DE CONCENTRACIONS PLASMÀTIQUES AL NOSTRE CENTRE I AMB APLICACIÓ EVIDENT A LA PRÀCTICA CLÍNICA.....	5
Antibacterians.....	5
Antifúngics.....	12
ANTIMICROBIANS DELS QUE ES DISPOSA DE TÈCNICA DE MONITORITZACIÓ DE CONCENTRACIONS PLASMÀTIQUES AL NOSTRE CENTRE I AMB APLICACIÓ VALORABLE EN ALGUNES SITUACIONS DE LA PRÀCTICA CLÍNICA:	14
Antivirals.....	14
ANTIMICROBIANS PRÒXIMAMENT DISPONIBLES AL NOSTRE CENTRE I AMB APLICACIÓ EVIDENT A LA PRÀCTICA CLÍNICA	16
Antibacterians.....	16
Antivirals.....	17
ANTIMICROBIANS PRÒXIMAMENT DISPONIBLES AL NOSTRE CENTRE I AMB APLICACIÓ VALORABLE EN ALGUNES SITUACIONS DE LA PRÀCTICA CLÍNICA	19
Antibacterians.....	19
Antifúngics.....	20



ANTIMICROBIANS DE QUÈ ES DISPOSA ACTUALMENT DE TÈCNICA DE MONITORATGE DE CONCENTRACIONS PLASMÀTIQUES AL NOSTRE CENTRE I AMB APLICACIÓ EVIDENT A LA PRÀCTICA CLÍNICA

A. ANTIBACTERIANS

Aminoglicòsids	Amikacina, gentamicina, tobramicina
Glicopèptids	Teicoplanina, vancomicina

AMINOGLICÒSIDS

Amikacina¹⁻⁴

Justificació: Prevenció de la nefrotoxicitat.

Indicació de la determinació: Obligatòria monitorització per la gravetat del seus efectes adversos.

Tipus de mostra: Sèrum (GROigBQ Tap vermell) o plasma no heparinitzat (LilaHEM tub EDTA-tap lila).

Obtenció de mostres (en administració multidosi, veure més avall per dosi única)

- Vall (abans de l'administració del fàrmac).
- Pic (una hora després de l'inici de 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

Efectuar una extracció a les 8-12 h de l'administració del fàrmac:



- 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 règim de dosi múltiple

Concentracions vall: 1-8 µg/ml

Concentracions pic: 20-30 µg/ml

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:

Vall: >10 µg/ml

Pic: >40 µg/ml

Actuació: En cas d'intoxicació suspendre l'administració d'amikacina fins que les concentracions vall siguin terapèutiques (1-8 µg/ml) i fixar nova dosi. En cas d'intoxicacions greus l'eficàcia de l'hemodiàlisi és del 50-100%.

Mètode analític: Immunoassaig enzimàtic homogeni.

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.

Gentamicina¹⁻⁴

Justificació: Prevenció de la nefrotoxicitat.

Indicació de la determinació: Obligatòria monitorització per la gravetat del seus efectes adversos.

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



Obtenció de mostres (en administració multi dosi, vegeu més avall per dosi única)

- Vall (abans de l'administració del fàrmac).
- Pic (60 minuts després d'iniciar la infusió IV o 1 h després de l'administració intramuscular).

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 en dosi única diària

Efectuar una extracció a les 8-12 h de l'administració del fàrmac:

- Concentracions $<3,0 \mu\text{g/ml}$: Continuar dosificació cada 24 h.
- Concentracions entre $3-5 \mu\text{g/ml}$: dosificar cada 36 h.
- Concentracions entre $5,1-7 \mu\text{g/ml}$: dosificar cada 48 h.
- Concentracions $>7 \mu\text{g/ml}$: passar a multidosi.

- Administració de gentamicina en règim de dosi múltiple

Concentracions vall: $<2 \mu\text{g/ml}$

Concentracions pic: nens $5-10 \mu\text{g/ml}$; adults $6-10 \mu\text{g/ml}$

En d'endocarditis bacteriana, una concentració pic de $4 \mu\text{g/ml}$ de gentamicina associada a β -lactàmics pot ser suficient per aconseguir un efecte sinèrgic.

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 $<3 \mu\text{g/ml}$, pic $10-15 \mu\text{g/ml}$).

Intoxicació:

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

Pic: $>15 \mu\text{g/ml}$

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

Mètode analític: Immunoassaig de micropartícules quimioluminiscent (CMIA).



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.

Tobramicina¹⁻⁴

Justificació: Prevenció de la nefrotoxicitat.

Indicació de la determinació: Obligatòria monitorització per la gravetat del seus efectes adversos.

Tipus de mostra: Sèrum (tub GROigBQ tap vermell) o plasma EDTA (LilaHEM tub EDTA-tap lila) o plasma heparina (tub Hep-Li, tap verd clar).

Obtenció de mostres (en administració multidosi, veure més avall per dosi única)

- Vall (abans de l'administració del fàrmac).
- Pic (una hora després del inici de l'administració).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps): Primera determinació a partir de 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 tobramicina en dosi única diària

Efectuar una extracció a les 8-12 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: passar a multi dosi.



- Administració de tobramicina en règim de dosi múltiple

Concentracions vall: <2 µg/ml

Concentracions pic: nens 5-10 µg/ml; adults 6-10 µg/ml

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 <3 µg/ml, pic 10-15 µg/ml).

Intoxicació:

Vall: >3 µg/ml

Pic: >15 µg/ml

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

Mètode analític: Immunoassaig enzimàtic homogeni.

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, estabilitat a temperatura ambient 4 h. La mostra s'ha de mantenir en nevera fins un màxim de 48 h, o congelar el plasma/sèrum per evitar degradacions fins un màxim de 3 mesos.

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

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

		Infecció greu	Infecció amb compromís vital
Dosi única	Gentamicina Tobramicina	Concentracions <3, dosificació cada 24 h Concentracions de 3-5, dosi cada 36 h Concentracions de 5-7, dosi cada 48 h Concentracions >7, passar a multidosi	
	Amikacina	Concentracions 1-8, dosificació cada 24 h Concentracions 9-15, dosi cada 36 h Concentracions 16-26, dosi cada 48 h Concentracions >26 passar a multidosi	
Dosi múltiple	Gentamicina Tobramicina	Vall = 0,5-1,5 µg/ml Pic = 6-8 µg/ml	Vall = 1-2 µg/ml Pic = 8-10 µg/ml
	Amikacina	Vall = 1-4 µg/ml Pic = 20-25 µg/ml	Vall = 4-8 µg/ml Pic = 25-30 µg/ml



GLICOPÈPTIDS

Teicoplanina^{2,6-7}

Justificació:

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

Recomanació de la determinació:

- Infecció greu (endocarditis, infecció osteoarticular).
- 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).

Volum d'extracció mínim: 1ml

Monitoratge (temps):

- Primera determinació el 3er dia de tractament.
- 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:

Concentracions vall: 10-20 µg/ml.

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 d'inhibició competitiva.



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.

Vancomicina ^{8, 9, 10, 30, 32}

Justificació:

- Prevenció dels efectes secundaris.
- Possible aparició de resistències en tractament a dosis 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.
- CMI *S. aureus* a vancomicina ≥ 2 mg/L.
- La determinació de C_p no està indicada en cas d'administrar vancomicina per via oral.

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

Obtenció de mostres:

- Vall (immediatament abans de l'administració del fàrmac).
- Pic (3 h després de l'inici de la infusió).

Volum d'extracció mínim: 1ml.

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):

- **Concentracions vall: 5-12 µg/ml.**

En infeccions complicades en que es consideri necessari assolir una Cvall >15µg/ml es recomana consultar a un expert en malalties infeccioses i monitoritzar diàriament.

- **Concentracions pic: 18-30 µg/ml.**

Intoxicació: Concentracions vall >20 µg/ml.

Actuació:

* Si funció renal correcta: Saltar la següent dosi, i posteriorment disminuir dosi o ampliar interval d'administració. Realitzar control de concentracions vall fins a normalització. Control regular de la funció renal.

* Si disfunció renal: suspendre el tractament fins a la normalització de concentracions vall i quan es reinici ajustar les dosis segons la funció renal. En funció del grau d'insuficiència renal, optimitzar la diüresi 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 de micropartícules quimioluminiscent (CMIA).

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.

B. ANTIFÚNGICS

Voriconazol ^{2, 11-13, 31-34}

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 1).
- Canvi de via d'administració (de via oral a intravenosa, o a la inversa).
- Insuficiència hepàtica.
- Edat pediàtrica.

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

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

Volum d'extracció mínim: 1ml.

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

Concentracions terapèutiques (unitats):

Concentracions vall: 1-5,5 µg/ml

Si es demostren concentracions infraterapèutiques, augmentar un 50% la dosi diària. En cas de mantenir $C_p < 1 \mu\text{g/mL}$ malgrat repetits augments de la dosi, ajustar la freqüència d'administració (passar de cada 12 a cada 8 h).

Concentracions tòxiques (unitats): $\geq 6 \mu\text{g/ml}$ (relacionats sobretot amb hepatotoxicitat, neurotoxicitat i encefalopaties).

En cas de concentració tòxica o aparició d'efectes secundaris, saltar una dosi i disminuir un 50% la dosi posterior.

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 els dijous. En cas d'urgència, de dilluns a divendres (contactar amb el laboratori ext. 6973).

ANTIMICROBIANS DELS QUE ES DISPOSA DE TÈCNICA DE MONITORITZACIÓ DE CONCENTRACIONS PLASMÀTIQUES AL NOSTRE CENTRE I AMB APLICACIÓ VALORABLE EN ALGUNES SITUACIONS DE LA PRÀCTICA CLÍNICA

A. ANTIVIRALS

Ganciclovir^{2,14,15}

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 extrarenal.
- 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).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

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

Repetir controls posteriors en cas de:

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



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 i 48 h en nevera.

Dies de realització de la prova: Periodicitat setmanal segons peticions.

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

(*)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 extrarrenal (opcional).

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

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

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 concentracions plasmàtiques adequades.

Concentracions terapèutiques (unitats):



-Concentracions vall: 1-3 µg/ml

Intoxicació:

Vall >3 µg/ml Actució: suspendre l'administració del fàrmac sempre que les concentracions vall superin els 3 µg/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, 24 h en nevera i 3 mesos en congelador.

Dies de realització de la prova: Periodicitat quinzenal segons peticions.

ANTIMICROBIANS PRÒXIMAMENT DISPONIBLES AL NOSTRE CENTRE I AMB APLICACIÓ EVIDENT A LA PRÀCTICA CLÍNICA

A. ANTIBACTERIANS

Linezolid^{2,17,18}

Justificació: Variabilitat interindividual significativa, toxicitat hematològica, interaccions farmacològiques (veure annex 2).

Indicació de la determinació:

- Previsió de tractament ≥28 dies.
- Co-administració amb d'altres fàrmacs amb els que pot presentar interaccions farmacològiques (veure annex 2).
- Insuficiència renal greu.

Tipus de mostra: Plasma (LilaHEM Tub EDTA-tap lila).

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

Volum d'extracció mínim: 1 ml.



Monitoratge (temps): Si es preveu tractament perllongat, determinar nivells 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

Intoxicació:

Associació entre concentracions elevades de linezolid i toxicitat hematològica. No hi ha dades que defineixin de manera concloent una concentració vall orientativa de toxicitat.

Actuació: suspendre l'administració del fàrmac sempre que es sospiti toxicitat atribuïble a aquest. 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 o detector de masses (HPLC-UV o HPLC-MS).

Estabilitat de la mostra: Conservar la mostra sense processar en congelador.

Dies de realització de la prova: Monitoratge disponible properament al nostre centre. S'informarà en el moment en que siguin possibles les peticions de linezolid.

B. ANTIRETROVIRALS (INHIBIDORS DE LA RETROTRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÀLEGS DE NUCLEÒSIDS, INHIBIDORS DE LA PROTEASA)^{2,19-23}

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.

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 interacció entre fàrmacs o amb aliments.
- Fracàs terapèutic.
- Sospita de toxicitat farmacològica.
- Sospita de mala adherència no reconeguda pel pacient
- Pesos extrems.

Tipus de mostra: Sèrum (tub GROigBQ tap vermell). Les determinacions de Cp d'ARV s'externalitzen al laboratori de l'Hospital Clínic des de la UCRE del laboratoris HUVH.

Obtenció de mostres:

- Vall: Abans de l'administració de la dosi. Els que s'administren en dosi única nocturna extracció de la mostra al matí.
- Pic (en cas de sospita de toxicitat).
- * Darunavir, lopinavir-ritonavir, ritonavir: 2-6 h després de la dosi.
- * Efavirenz : 1 extracció entre 8 – 12 h després de la dosi.

Volum d'extracció mínim: 1ml.

Monitoratge (temps):

- En cas d'inici del tractament: a partir de les 3 setmanes (fase estable). 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.

Concentracions terapèutiques (unitats):

Fàrmac	Interval terapèutic (µg/ml)	
	Concentració mínima (vall)	Concentració màxima (pic)
Darunavir	3,5	ND
Lopinavir/ ritonavir	1,0/4,0* 0,3-0,4	ND ND
Efavirenz	1,0	4

*Pacients tractats prèviament. ND: no determinat.



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: Monitoratge disponible properament al nostre centre. Actualment, prova derivada des de la Unitat central de recepció d'especimens (UCRE) a l'Hospital Clínic de dilluns a divendres (Dra. Brunet, Servei toxicologia i farmacologia, 932275419).

ANTIMICROBIANS PRÒXIMAMENT DISPONIBLES AL NOSTRE CENTRE I AMB APLICACIÓ VALORABLE A ALGUNES SITUACIONS DE LA PRÀCTICA CLÍNICA

A. ANTIBACTERIANS

Colistina ²⁴⁻²⁸

Justificació: Prevenció de la nefrotoxicitat i, en menor grau, garantir l'efectivitat.

Indicació de la determinació:

Tots els pacients, especialment:

- Insuficiència renal aguda basal o crònica.
- Insuficiència hepàtica moderada o greu (hipoalbuminèmia).
- Nefrotoxicitat durant el tractament amb colistina.
- Edat \geq 75 anys.
- Baix pes.
- Pacient sotmès a tècnica de depuració extrarenal.
- Pacient en cotractament amb algun altre fàrmac nefrotòxic.

No precisa en cas d'administració nebulitzada.

Tipus de mostra: Plasma (LilaHEM Tub EDTA-tap lila).

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

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps): A partir de les 24 h de l'inici del tractament. Repetir en cas de toxicitat, concentracions infra o supraterapèutiques o segons criteri clínic.

Concentracions terapèutiques (unitats)



Concentracions vall 2-2,42 µg/ml

Intoxicació

Vall >2,42 µg/ml

Actuació: suspendre l'administració del fàrmac sempre que se sospiti toxicitat atribuïble a aquest. Reiniciar quan la toxicitat s'hagi resolt. Administrar manitol. L'hemodiàlisi és poc eficaç.

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

Estabilitat de la mostra: Elevada inestabilitat de les mostres: cal fer el transport en fred i centrifugar-les en un temps màxim inferior a 30 minuts. Si es guarden, s'han de conservar a -80°C.

Dies de realització de la prova: Monitoratge disponible properament al nostre centre. S'informarà en el moment en que siguin possibles les peticions de colistina.

B. ANTIFÚNGICS

Itraconazol ^{2,5,11,29,33}
--

Justificació: Gran variabilitat interindividual i múltiples interaccions farmacològiques.

Indicació de la determinació: Es recomana monitoritzar tant en tractament com en profilaxi.

- Manca de resposta terapèutica en tractament.
- Alteracions gastrointestinals.
- Tractament concomitant amb fàrmacs que puguin interaccionar amb itraconazol (annex 1).
- Infecció fúngica de bretxa en pacient que el rep com a profilaxi.

Tipus de mostra: Sèrum (tub GROigBQ tap vermell) o plasma (LilaHEM tub EDTA tap lila).

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

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: (Itraconazol + hidroxí-itraconazol)

Profilaxi > 0,5 µg/ml

Tractament 1-2 µg/ml (fracàs terapèutic si <1 µg/ml).

Histoplasmosi > 1 µg/ml

Intoxicació:

Concentracions vall >17 µg/ml

Actuació: Suspendre el tractament fins que les concentracions vall siguin terapèutiques. L'hemodiàlisi no és eficaç. No es coneix cap antídoto específic. En cas de sobredosi aplicar mesures de suport.

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: Monitoratge disponible properament al nostre centre. Actualment, prova derivada per la UCRE dels laboratoris HUVH. Termini d'entrega de resultats: 15 dies.

Posaconazol^{2,5,11,29,33}

Justificació: Gran variabilitat interindividual i múltiples interaccions farmacològiques.

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

- Manca de resposta terapèutica.
- Canvis de via d'administració (d'intravenosa a oral).
- Alteracions gastrointestinals.
- Tractament concomitant amb fàrmacs que puguin interaccionar amb posaconazol (annex 1).
- 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 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) o plasma (LilaHEM Tub EDTA-tap lila).

Obtenció de mostres: Vall (abans d'administració de la dosi).

Volum d'extracció mínim: 1 ml.

Monitoratge (temps): A partir de la primera setmana (6è dia) 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):

Concentració vall : 0,7-1,5 µg/ml.

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

Intoxicació:

No existeix associació clara entre les concentracions de posaconazol i toxicitat.

Actuació: suspendre el tractament fins que les concentracions vall siguin terapèutiques.

L'hemodiàlisi no és eficaç. No es coneix cap antídote específic.

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: Monitoratge disponible properament al nostre centre. Actualment, prova derivada per la UCRE dels laboratoris HUVH. Termini d'entrega de resultats: 15 dies.



3.3. Recursos materials. Bibliografia

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 clínico (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. Naik 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 drug 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. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(6):586-9.
19. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdoles-centGL.pdf>. Accessed Oct 2015. Apartado H21-H22. Last updated: April 2015.
20. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed: Oct 2015. Pages M1-M4. Last Updated: March 2015.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:380.
25. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:3430–6.
26. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:3284–94.
27. Honoré PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Lochy S, Boer W, De Waele E, et al. Continuous Renal Replacement Therapy-Related Strategies to Avoid Colistin Toxicity: A Clinically Orientated Review. *Blood Purif.* 2014;37(4):291-5.
28. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Critical Care.* 2006;10:R27.
29. Rivas AM, Cardona-Castro N. Antimicóticos de uso sistémico: ¿con que opciones terapéuticas contamos? *Rev CES Med.* 2009;23(1):61-76.
30. 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.



31. 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.
32. Drew R. Vancomycin dosing and serum concentration monitoring in adults. Última actualización Dic 2014. Disponible a: <http://www.uptodate.com/contents/vancomycin-dosing-and-serum-concentration-monitoring-in-adults>.
33. 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.
34. 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

3.4. Periodicitat de revisió

Cada 3 anys o en cas d'aparició de novetats significatives en aquest camp.

4. Documents i registres associats

Nom	Co di	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		



5. Annexos.

Annex 1. Principals interaccions farmacològiques dels azols.

Fàrmac	Fàrmacs que poden interaccionar
Itraconazol	<p>Alcaloides de la vinca Antagonistes d'H2 Antiàcids Antidepressius: reboxetina Ansiolítics: buspirona Anticòmics (fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital) Antihistamínics (terfenadina, astemizol) Antiretrovirals: Inhibidors de la proteasa, didanosina, efavirenz, etravirina, nevirapina Benzodiazepines (triazolam, midazolam oral i endovenós, alprazolam) Bloquejants dels canals del calci. Immunosupressors (ciclosporina, tacrolimús, siròlimus, everolimús) Inhibidors de la bomba de protons Inhibidors d'HMG-CoA reductasa Corticoides (budesònida, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona) Tuberculostàtics (isoniazida, rifampicina, rifabutina) Opiacis (alfentanil, fentanil) Altres: claritromicina, eritromicina, digoxina, brotizolam, ebastina, cilostazol, disopiramida, halofantrina, repaglinida.</p>
Posaconazol	<p>Alcaloides de la vinca Alcaloides (ergotamina, ergometrina) Antagonistes H1 (terfenadina, astemizol) Antagonistes H2 Anticòmics (carbamazepina, fenitoïna, fenobarbital) Antirretrovirals: efavirenz, inhibidors de la proteasa (azatanavir i ritonavir) Benzodiazepines metabolitzades pel CYP3A Bloquejadors dels canals del calci Digoxina Immunosupressors (tacrolimús, sirolimús, ciclosporina, everolimús) Inhibidors de la bomba de protons Inhibidors de l'HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina, atorvastatina) Tuberculostàtics (rifampicina, rifabutina) Sulfonilurees Altres: primidona, cisaprida, pimizida, halofantrina, quinidina.</p>
Voriconazol	<p>Alcaloides ergotamínics Antirretrovirals: efavirenz, ritonavir Anticonceptius orals Barbitúrics Carbamazepina</p>



	Fluconazol Herba de Sant Joan Immunosupressors (everolimús, sirolimús, ciclosporina, tacrolimús) Opiacis Sulfonilurees Tuberculostàtics: rifampicina, rifabutina Altres: astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina.
--	--

Annex 2. 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.



Annex 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	Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	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 opioïds	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	Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol
Antimalàrics	Artemisinines	Tuberculostàtics	Claritromicina Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Corticoesteroides	Dexametasona
Antivirals (VHC)	Boceprevir Dasabuvir /Paritaprevir/ Ombitasvir	Productes herbolari	Herba de Sant Joan		



PROCEDIMENT			
Àmbit	Tipus	Estàndard d'acreditació	
Codi núm.	Títol	Data d'edició	Versió

Annex 4. Taula resum monitorització d'antimicrobians.

Antimicrobià	Moment de la monitorització respecte a l'inici del tractament	Moment de l'extracció	Rang d'acceptació (unitats)	Indicacions
Amikacina	<ul style="list-style-type: none"> - A les 24 h. - Cada 3-4 dies (a les 24-48 h si canvi dosi). 	<p>Dosi única diària: 8-12h, post-administració.</p> <p>Dosi múltiple: Vall: abans de l'administració de la dosi. - Pic: 1 h després de l'inici de la perfusió.</p>	<p>Dosi única diària</p> <p>< 8 µg/ml: dosificar cada 24 h. 9-15 µg/ml: dosificar cada 36 h. 16-26 µg/ml: dosificar cada 48 h. > 26 µg/ml: passar a dosi múltiple.</p> <p>Dosi múltiple Vall: 1-8 µg/ml. Pic: 20-30 µg/ml.</p> <p>*En pacients amb neutropènia, veure text.</p>	Tots els pacients. Prevenció nefrotoxicitat.
Colistina	<ul style="list-style-type: none"> - A les 24 h. Repetir control si: <ul style="list-style-type: none"> - Toxicitat. - Concentracions fora de marges. - Segons criteri clínic. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vall: abans de l'administració del fàrmac. 	Vall CMI 2-2,42 µg/ml	Tots els pacients. Prevenció nefrotoxicitat.
Ganciclovir	<ul style="list-style-type: none"> - A les 24 h. Repetir control si: <ul style="list-style-type: none"> - Toxicitat. - Concentracions fora de marges. - Segons criteri clínic. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vall: abans de l'administració del fàrmac. - Pic: en acabar la perfusió del fàrmac (1 h). 	<ul style="list-style-type: none"> - Vall: 0,5-2 µg/ml. - Pic : 8-12 µg/ml. 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiència renal aguda moderada-greu. - Tècnica de depuració extrarenal. - Tractament concomitant amb fàrmacs mielotòxics. - Insuficiència medul-lar.



				- Valganciclovir v.o. en sospita de malabsorció.
Gentamicina	- A les 24 h. - Cada 3-4 dies (a les 24-48 h si canvi dosi).	Dosi única diària: 8-12h, post-administració. Dosi múltiple: - Vall: abans de l'administració de la dosis. - Pic: 1 h després de l'inici de la perfusió.	Dosi única diària <3 µg/ml: dosificar cada 24h 3-5 µg/ml: dosificar cada 36 h. 5,1-7 µg/ml: dosificar cada 48 h. >7 µg/ml: pasar a dosis múltiple. Dosis múltiple - Vall: <2 µg/ml. - Pic: 5-10 µg/ml. * En endocarditis,+ betalactàmic, pic >4 µg/ml pot resultar suficient. *En pacients amb neutropènia, veure text.	Tots els pacients. Prevenció nefrotoxicitat.



Inhibidors proteasa del VIH	<ul style="list-style-type: none"> - A les 3 setmanes. - A les 2 setmanes d'un canvi de dosi. - En el moment en què hi hagi sospita de toxicitat, interaccions o canvis fisiopatològics. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vall: Abans de l'administració de la dosi. - Pic: Darunavir, lopinavir, ritonavir: 2-6 h després de la dosi. 	<p>Darunavir: Vall = 3,5 µg/ml; Pic = ND. Lopinavir/Ritonavir: Vall lopinavir= 1,0/4,0* ritonavir 0,3-0,4. ; Pic = ND. *En pacients tractats prèviament.</p> <p>ND: no determinat</p>	<p><u>Adults i adolescents:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sospita interacció o toxicitat. - Canvis fisiopatològics que puguin modificar la farmacocinètica (veure text). - Gestants (sobretot final). - Règim terapèutic alternatiu. - Falta de resposta virològica. - Pesos extrems. <p><u>Pediatria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Inici règim amb antirretrovirals. - Sospita interacció o toxicitat. - Fracàs terapèutic. - Sospita mala adherència. - Pesos extrems.
Efavirenz		<ul style="list-style-type: none"> - Vall: Abans de l'administració de la dosi. - Pic: 8-12 h després de la dosi. 	Efavirenz: Vall = 1,0 µg/ml; Pic = 4,0 µg/ml.	
Itraconazol	<ul style="list-style-type: none"> - Als 4-6 dies. - Repetir control si: <ul style="list-style-type: none"> - Manca resposta terapèutica. - Introducció/retirada de fàrmacs que interactuen. - Sospita intoxicació. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vall: abans de l'administració de la dosi. 	<p>Profilaxi: >0,5 µg/ml. Tractament: 1- 2 µg/ml. Histoplasmosi: >1 µg/ml.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de resposta. - Alteracions gastrointestinals. - Tractament amb fàrmacs que puguin interaccionar (annex 1). - Infecció fúngica de bretxa en pacients que el reben en profilaxi.
Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> - A les 24-48 h. - Repetir control: cada 2-3 setmanes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vall: abans de l'administració de la dosi. 	-Vall: 2-7 µg/ml.	<ul style="list-style-type: none"> - Previsió tractament >28 dies. - Interaccions farmacològiques. - Insuficiència renal greu.
Posaconazol	<ul style="list-style-type: none"> - Als 6 dies. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vall: abans de l'administració 		<ul style="list-style-type: none"> - Falta de resposta.



	<ul style="list-style-type: none"> - Repetir control, si: <ul style="list-style-type: none"> - Manca resposta terapèutica. - Introducció/retirada fàrmacs que interactuen. - Sospita intoxicació. 	de la dosi.	<ul style="list-style-type: none"> - Vall: 0,7-1,5 µg/ml. Infecció fúngica invasora refractària, es recomana vall > 1,3 µg/ml.	<ul style="list-style-type: none"> -Alteracions gastrointestinals. - Tractament amb fàrmacs que puguin interaccionar (annex 1)- Infecció fúngica de bretxa en pacients que el reben en profilaxi.
Ribavirina	<ul style="list-style-type: none"> - A les 4 setmanes. - Cada 4 setmanes fins l'estabilització. 	- Vall: abans de l'administració del fàrmac.	- Vall: 1-3 µg/ml.	<ul style="list-style-type: none"> -Tractament continuat (sempre). - Insuficiència renal greu (opcional). -Tècniques de depuració extrarrenal (opcional).
Teicoplanina	<ul style="list-style-type: none"> - Al 3er dia. - Cada 48 h si canvi de dosi. - Estabilitzada la dosi no cal control (excepte en cas d'insuficiència renal). 	- Vall: abans de l'administració de la dosi.	- Vall: 10-20 µg/ml.	<ul style="list-style-type: none"> - Infecció greu. - Disfunció renal. - Tractament perllongat.
Tobramicina	<ul style="list-style-type: none"> - A les 24 h. - Cada 3-4 dies (a les 24-48 h si canvi de dosi). 	Dosi única diària: 8-12h, post-administració. Dosi múltiple - Vall: abans de l'administració de la dosis. - Pic: 1 h després de l'inici de la perfusió.	Dosi única diària <3 µg/ml: dosificar cada 24 h 3-5 µg/ml: dosificar cada 36 h. 5,1-7 µg/ml: dosificar cada 48 h. >7 µg/ml: passar a dosis múltiple. Dosi múltiple - Vall: <2 µg/ml. - Pic: 5-10 µg/ml. *En pacients amb neutropènia, veure text.	Tots els pacients. Prevenció nefrotoxicitat.
Vancomicina	<ul style="list-style-type: none"> - 4a-5a dosi (abans si insuficiència renal). - Cada 3-5 dies (si canvi dosi, abans, a la 4a-5a dosi). 	<ul style="list-style-type: none"> - Vall: abans d'administrar la dosi. - Pic: 3 h després de l'inici de la perfusió. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vall: 5-12 µg/ml. >15 µg/ml en infeccions complicades i consultar expert. - Pic: 18-30 µg/ml. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tractaments >3-5 dies. - Alt risc de nefrotoxicitat o disfunció renal. - Pacients pediàtrics i gestants. - Obesitat/baix pes. - Canvis de dosi.



				- CMI <i>S. aureus</i> a vancomicina ≥ 2 mg/L
Voriconazol	<ul style="list-style-type: none">- 4-6 dies (si dosi de càrrega, als 3-4 dies).- Controls: en pediatria cada setmana (més freqüents si canvis medicació amb possible interacció) i en adults si hi ha:<ul style="list-style-type: none">- Introducció/retirada de fàrmacs que interactuen.- Sospita d'intoxicació.- Modificació de la dosi.	<ul style="list-style-type: none">- Vall: abans de l'administració de la dosi.	Vall: 1-5,5 $\mu\text{g/ml}$.	<ul style="list-style-type: none">- Falta de resposta terapèutica.- Interacció amb fàrmacs (annex 1).- Canvi via d'administració.- Insuficiència hepàtica.- Edat pediàtrica.