
 COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA	<b>PROTOCOLO DE MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA.</b>	
Edición 1	Fecha: Jul-2023	Página 1 de 8

## PROTOCOLO DE MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA.

<b>ELABORACIÓN</b>	Dr. Álvaro Corral Alaejos Dr. Jose Jiménez Casaus Dra. Cristina Martín Gómez	LE Farmacia Hospitalaria LE Farmacia Hospitalaria LE Medicina Interna / Unidad de Infectología
<b>REVISION</b>	Dra. Teresa Martín Domínguez Dra. Carmen Gil Valiño Dra. Pilar Álvarez Sastre	L.E. Análisis Clínico Jefe de Servicio de Farmacia Jefe de Servicio de Análisis Clínico
<b>APROBACIÓN</b>	Equipo PROA Dirección de Enfermería Dirección Médica	

### 1. OBJETIVO

Definir el protocolo de monitorización farmacocinética de fármacos de estrecho margen terapéutico en el Complejo Asistencial de Zamora.



### 2. RESPONSABILIDAD DE APLICACIÓN Y ALCANCE

El Jefe de Servicio de Farmacia junto con el Jefe de Servicio de Análisis Clínico del Complejo Asistencial de Zamora son los responsables de revisar el presente protocolo, así como de proporcionar los medios necesarios para su ejecución y de exigir su cumplimiento. El equipo PROA, la dirección de enfermería y la dirección médica serán los encargados de su aprobación y difusión.

El equipo médico será el encargado de realizar la solicitud de monitorización de fármacos, en el volante correspondiente, tanto en pacientes ingresados, ambulantes, o atención primaria. También será responsable del ajuste de dosis, si desea seguir la recomendación emitida.

La realización de la extracción de la muestra será por parte del equipo de enfermería, así como de cumplimentar los datos necesarios en el volante de farmacocinética clínica para



 COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA	<b>PROTOCOLO DE MONITORIZACIÓN  FARMACOCINÉTICA EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL  DE ZAMORA.</b>	
Edición 1	Fecha: Jul-2023	Página 2 de 8

poder llevar a cabo la monitorización de manera efectiva. El equipo de enfermería se debe comprometer a seguir las recomendaciones de extracción que le de veracidad al resultado.

El analista clínico encargado de la parte de farmacología en el servicio, será el responsable de la validación de la concentración de la muestra

El farmacéutico será el responsable de la elaboración del informe farmacocinético pertinente, así como de hacer llegar ese informe al médico peticionario.

### 3. DESCRIPCIÓN

#### 3.1.- Solicitud de monitorización farmacocinética



Para la solicitud de extracción de niveles de un fármaco, el médico responsable del paciente deberá solicitarlo en el volante de análisis clínico tal y como se venía haciendo hasta ahora, pero se deberá añadir también el volante de farmacocinética clínica. Si la petición se realiza de manera online, deberá señalar claramente en la orden de tratamiento PETICIÓN DE NIVELES, junto con el día y la hora que se desea su realización. Las muestras de pacientes ingresados en unidades de hospitalización (no críticos, no urgencias), pacientes ambulatorios y atención primaria, se han de solicitar de manera rutinaria.

En caso de que se soliciten niveles de manera urgente, la única manera de poder completar el proceso, es hacer llegar el volante de monitorización al Servicio de Farmacia.

El volante podrá encontrarse en la intranet del Complejo, siguiendo la siguiente dirección: Intranet → Ficheros de interés → Dirección médica → Formularios → Solicitud Monitorización de fármacos.

En el caso que se decida suspender un fármaco del cual se hayan solicitado niveles ese mismo día, sería conveniente avisar al Servicio de Análisis Clínico o al Servicio de Farmacia para anular la petición del mismo.



 COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA	<b>PROTOCOLO DE MONITORIZACIÓN  FARMACOCINÉTICA EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL  DE ZAMORA.</b>	
Edición 1	Fecha: Jul-2023	Página 3 de 8

### 3.2. – Extracción de la muestra

Cada fármaco tiene condiciones especiales de monitorización (horarios, tubos, número de muestras...). Consultar el anexo I para comprobar las condiciones particulares de cada uno de ellos. En el momento de la extracción, la enfermera encargada deberá rellenar los campos destinados a enfermería, considerados como imprescindibles para poder asegurar una correcta monitorización farmacocinética: dosificación exacta, fecha y hora de la última dosis, fecha y hora de la extracción de la muestra, peso y talla. El no disponer de estos datos, o que figuren de manera errónea, puede llevar a un proceso ineficaz, o a cambios de pautas posológicas cuando puede que no fueran necesarias.

Siempre que sea posible, la extracción ha de realizarse en horario de mañana. Las muestras que se extraigan en otro horario, se han de conservar en la nevera hasta su envío por la mañana. En pacientes con terapia intravenosa, la extracción ha de realizarse preferentemente por venopunción, o al menos, por una vía diferente a la de la administración del medicamento.

Tras la extracción de la muestra, ambos volantes deberán ser enviados al laboratorio para su análisis.



### 3.3.- Análisis de la muestra.

A la llegada de la muestra al laboratorio, la petición de monitorización del fármaco, se creará junto con una prueba denominada “comentario farmacocinético”. El volante de farmacocinética clínica deberá ser enviado físicamente al Servicio de Farmacia, bien por tubo neumático o bien en un sobre mediante un celador.

El resultado debe ser validado de manera temprana, de manera que dé tiempo a que se pueda realizar el procedimiento completo en horario de mañana. Cuando el resultado del fármaco esté disponible, se validará, pudiendo estar visible a expensas que el informe farmacocinético aún no se haya elaborado.

Las muestras que de rutina no se analicen en el propio Servicio, serán enviadas a la Farmacia del Hospital de Salamanca a las 12:00h. Las muestras que se reciban con



 COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA	<b>PROTOCOLO DE MONITORIZACIÓN  FARMACOCINÉTICA EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL  DE ZAMORA.</b>	
Edición 1	Fecha: Jul-2023	Página 4 de 8

posterioridad a esa hora, serán enviadas al día siguiente, asegurando su correcta conservación y envío.

El análisis de las muestras se realizará en horario de mañana (08 – 15h) los días laborables. Para el análisis de muestras de manera excepcional durante fines de semana y festivos, será necesario acordarlo previamente entre el equipo médico – farmacia – análisis, argumentando su necesidad.

La solicitud de monitorización de fármacos que no aparezcan en el presente procedimiento, deberán ser aprobadas por el Servicio de Análisis Clínicos y por el Servicio de Farmacia, analizando su viabilidad, utilidad y necesidad. Tras su aprobación, dichas muestras serán enviadas al Laboratorio Reference® de Barcelona. Este proceso puede ser más lento que el habitual.

### **3.4.- Elaboración del informe farmacocinético.**

Desde el programa “Infinity”, el farmacéutico responsable realizará el informe farmacocinético en el momento que el resultado esté disponible. Todo ajuste de dosis se realizará siguiendo un ajuste bayesiano mediante el programa PKS®.

Es importante señalar en el informe la fecha de repetición de la monitorización.

En el momento que se confirma el informe, el mismo estará visible desde Jimena®, en la analítica correspondiente, en la sección de farmacología.

### **3.5.- Modificación posológica.**

El médico responsable del paciente será el encargado de modificar la dosis en el caso que se acepte la recomendación emitida por el Servicio de Farmacia. En este caso lo hará en Prescriptools® emitiendo una nueva hoja de tratamiento que sustituya la anterior. Si se decide suspender un tratamiento del que se haya solicitado monitorización farmacocinética, sería recomendable anular la determinación del mismo.



Anexo I. Condiciones de monitorización de cada fármaco

	Dosificación	Concentración objetivo	Muestreo	Extracción	Comentarios
Amikacina	<u>Régimen convencional</u> 7,5mg/kg/12h.	Cmax: 25-30 (35) mcg/mL Cmin: 1-4 mcg/mL	Con la tercera dosis	<u>2 muestras</u> , tubo rojo (suero): - 1-3h post infusión -Previo a administración	Indicado si IR (ClCr <30 mL/min)
	<u>Régimen ampliación intervalo</u> 15mg/Kg en dosis única.	Cmax: 50-60 mcg/mL Cmin: <0,8 mcg/mL	Entre primera y tercera dosis	<u>2 muestras</u> , tubo rojo (suero): - 1h post infusión - 8h post infusión	Régimen preferente <sup>1</sup>
Gentamicina	<u>Régimen convencional</u> 3-5 mg/kg/12h.	Cmax: 6-8 (10) mcg/mL Cmin: 0,5-1,5 (2) mcg/mL	Con la tercera dosis	<u>2 muestras</u> , tubo rojo (suero): - 1-3h post infusión -Previo a administración	Indicado si IR (ClCr <30 mL/min)
	<u>Régimen ampliación intervalo</u> 5-7mg/Kg en dosis única.	Cmax: 20-25 mcg/mL Cmin: <0,5 mcg/mL	Entre primera y tercera dosis	<u>2 muestras</u> , tubo rojo (suero): - 1h post infusión - 8h post infusión	Régimen preferente <sup>1</sup>
Vanco-	20mg/kg/8-12h. Posibilidad de perfusión continua (PC)	Cmin: 13-20 mcg/mL PC: ≈20 mcg/mL (AUC: 400-600)	Previo a la cuarta dosis	<u>1 muestra</u> , tubo rojo (suero): -Previa a administración -Si PC, en cualquier momento	Cálculo de dosis poblacional para iniciar tratamiento <sup>2</sup>
Vori-	IV:6mg/Kg/12h x2→ 4mg/kg/12h Oral:400mg/12h x2→ 200mg/12h	Cmin: 1-4,5 mcg/mL	Inicio: tercera dosis Cambios: tras 5-7 días. Controles mensuales	<u>1 muestra</u> , tubo rojo (suero): Previa a la administración	Dosis oral e IV equivalentes <sup>3</sup>
Isavu-	IV/Oral: 200mg c/8h x6 dosis → 200 mg c/24h	Cmin: 1-4 mcg/mL	Inicio: tras una semana. Cambios: tras 7-9 días. Controles mensuales	<u>1 muestra</u> , tubo rojo (suero): Previa a administración	Dosis oral e IV equivalentes <sup>4*</sup>
Linezolid	IV/Oral: 600mg c/12h	Cmin: 2-7 mcg/mL (AUC: 80-120)	Entre la quinta y la sexta dosis.	<u>1 muestra</u> , tubo rojo (suero): Previa a administración	Especialmente indicado en IR y pacientes críticos <sup>5</sup>
Antiepi-	Valproico (VLP), Carbamazepina (CBM), Fenitoina (PHN) <sup>6</sup> , Fenobarbital (PNB), Lamotrigina (LMG), Levetiracetam (LVT). Dosis según indicación.	VLP (50-120µg/mL) / CBM (4-12µg/mL) PHN (10-20µg/mL) / PNB (15-40 µg/mL) / LMG (3-14 mcg/mL) / LVT (10-40 mcg/mL)	Al ingreso. Si IV: con tercera dosis. Si PC: a las 24 horas Si inicio: tras 5-7 días	<u>1 muestra</u> , tubo rojo (suero): Previa a administración	Margen terapéutico objetivo varía según patología
Digoxina	0,25-0,5mg IV de carga, con posibilidad de repetir 0,125-0,25mg.	IC: 0,6-0,8ng/mL FA: 0.8-1ng/mL	Al ingreso. Si inicio: tras 2-3 días. Si cambio: tras 2-4 semanas. Seguir recomendaciones individuales	<u>1 muestra</u> , tubo rojo (suero): Previo a administración	Imprescindible que hayan pasado al menos 8h desde la dosis.

<b>Imatinib</b>	400mg c/24h	LMC: > 1000 ng/mL LAL: > 1000 ng/mL GIST: >1100 ng/mL	Tras un mes del inicio de tratamiento. Tras un mes del cambio. Controles trimestrales- semestrales	<u>1 muestra</u> , tubo malva: Previa a la administración	Reflejar cambios de dosis en módulo de pacientes externos.*
<b>Inmuno-</b>	Tacrólimus, sirólimus, ciclosporina, everólimus. Dosis según indicación	Tacrólimus y Sirólimus (5-15ng/mL) Ciclosporina (100-300ng/mL) Everólimus (3-8ng/mL)	Esperar 1 día (cambio dosis IV) ó 2 días (cambio de dosis oral). Controles mensuales- trimestrales	<u>1 muestra</u> , tubo malva: Metotrexato según protocolo. Resto, previo a la administración	Margen terapéutico objetivo varía según indicación.
<b>Metotre-xato</b>	Metotrexato dosis altas (Hematología)	2 muestras con nivel de Metotrexato: <0,2µM	Se controla eliminación. Según protocolo hematología	<u>Varias muestras</u> , tubo malva.	No se realiza controles de metotrexato a dosis bajas (reumatología, embarazo ectópico...)
<b>Biológicos</b>	Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab, Vedolizumab.	Infliximab (3-10 µg/mL) Adalimumab (7.5-15 µg/mL) Ustekinumab (3.5-10 mcg/ml) Vedolizumab (14-40 µg/mL)	Tras 1-2 semanas del inicio de tratamiento. Posterior a las 6 semanas del inicio. Controles trimestrales- semestrales	<u>1 muestra</u> , tubo rojo: Previa a administración	Margen terapéutico objetivo varía según patrón clínico y semana de tratamiento

AUC: Área bajo la curva; Cmax: Concentración máxima; Cmin: Concentración mínima; IR: Insuficiencia renal.

1. El efecto bactericida de aminoglucósidos es máximo cuando se alcanza una relación Cmax/CMI >10. La toxicidad renal y ótica típica de este grupo de fármacos está relacionada con concentraciones mínimas elevadas mantenidas. Los últimos estudios demuestran que el daño renal es menor dosificando los aminoglucósidos en una dosis única diaria. En pacientes obesos la dosificación será en función del peso de dosificación (PD):



$$PD (Kg) = \text{Peso ideal} + 0.4 \times (\text{peso actual} - \text{peso ideal})$$

$$\text{Peso ideal (kg)} = 50 + 0,75 \times [\text{altura (cm)} - 150]$$

En Insuficiencia renal primeras dosis según aclaramiento (ver ficha técnica), y posterior ajuste en función de concentraciones. En pacientes en diálisis administración de la dosis post-diálisis. Idealmente, se necesitarían 3 muestras: pre-diálisis, post-diálisis (pre-dosis), y una hora después de finalizar la infusión.

2. La dosificación de vancomicina en obesos se debe utilizar peso real en dosificación inicial. Después ajustar según concentraciones. En insuficiencia renal primeras dosis según aclaramiento (ver ficha técnica), y posterior ajuste en función de



 COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA	<b>PROTOCOLO DE MONITORIZACIÓN  FARMACOCINÉTICA EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL  DE ZAMORA.</b>	
Edición 1	Fecha: Jul-2023	Página 7 de 8

concentraciones. En Pacientes en diálisis administración de la dosis post-diálisis. Idealmente, se necesitarían 2 muestras: pre-diálisis y post-diálisis (pre-dosis).

3. La dosificación de voriconazol en pacientes obesos se debe utilizar peso ideal en dosificación inicial. Después ajustar según concentraciones. En insuficiencia renal no necesario ajuste de dosis. Metabolismo hepático. En insuficiencia hepática: En pacientes con Child-Pugh A-B, reducir dosis recomendadas a la mitad. Si Child-Pugh C-D, valorar beneficio/riesgo. Vigilar niveles de transaminasas, bilirrubina total, FA y GGT. En pacientes en diálisis: Administración de la dosis post-diálisis. Idealmente, se necesitarían 2 muestras: pre-diálisis y post-diálisis (pre-dosis).
4. Isavuconazol no se ajusta en pacientes con insuficiencia renal ni hepática, si bien es necesario seguimiento de sus concentraciones.
5. Linezolid. La monitorización va especialmente indicada a pacientes críticos (shock séptico, sepsis, pacientes con alteraciones farmacocinéticas importantes,...), pacientes con insuficiencia renal (FG < 60 ml/min) o técnicas de depuración extracorpóreas y/o pacientes hiperfiltradores (FG > 130 ml/min en varones y > 120 ml/min en mujeres); alteración de la función hepática (pacientes cirróticos, trasplantados...), pacientes con inmunodeprimidos; pacientes en edades extremas de la vida (> 65 años o < de 14 años), obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) y bajo peso (IMC > 18 kg/m<sup>2</sup>); CMI para Linezolid ≥ 2-4 mcg/mL; tratamientos prolongados (> 4 semanas); fibrosis quística y tratamientos concomitantes con inhibidores/inductores de P-glicoproteína.
6. Necesidad de solicitud de valor de albúmina para corrección del margen terapéutico recomendado en la monitorización de fenitoina.

\*El análisis de isavuconazol e imatinib se realiza mediante cromatografía líquida (HPLC) en la Facultad de Farmacia de Salamanca. No realización en periodos vacacionales.





### Solicitud de Monitorización Terapéutica de Fármacos


**Datos del paciente:**

Nombre y apellidos:  
 Nº Historia o CIP:  
*O pegatina con datos del paciente*

Años:      Peso:      Talla:

**Datos del médico:**

Nombre y apellidos:  
 Servicio o EAP:  
*O sello médico*

Fecha:

Diagnóstico:.....

Reacciones adversas:.....

**Motivo de la petición:**

- Tras inicio/cambio de dosis     Por control periódico  
 Incumplimiento                     Infradosificación  
 Intoxicación  
 Otro: .....

**Datos de la muestra: (cumplimentar por enfermería)**

Fecha última dosis:                    Hora:  
 Tiempo de infusión:  
 Fecha de la extracción:                Hora:  
 Profesional responsable:

Fármaco	Vía adm	Dosis (mg) Horario de adm	Fecha Inicio tratamiento	Margen terapéutico	Concentración determinada
Adalimumab				Cmin: 5-12 µg/mL	
Amicacina				Cmin: 1-4 µg/mL; Cmax: 25-35µg/mL	
Carbamazepina				Cmin: 4-12µg/mL	
Ciclosporina				Cmin: 100-300 ng/mL	
Digoxina				Cmin: 0,6-1,2 ng/mL	
Everólimus				Cmin: 3-8 ng/mL	
Fenitoína				Cmin: 10-20 µg/mL	
Fenobarbital				Cmin: 15-40 µg/mL	
Gentamicina				Cmin: 0,5-1,5 µg/mL; Cmax: 6-12 µg/mL	
Infliximab				Cmin (sem14): 5-10 µg/mL Cmin (>sem14): 3-10 µg/mL	
Metotrexato				C24h <10 <sup>-6</sup> M / C48h <10 <sup>-6</sup> M / C72h <10 <sup>-7</sup> M	
Sirólimus				Cmin: 5-15 ng/mL	
Tacrolimus				Cmin: 5-15 ng/mL	
Teofilina				Cmin: 10-20 µg/mL	
Tobramicina				Cmin: 0,5-1,5 µg/mL; Cmax: 6-12 µg/mL	
Valproico				Cmin: 50-120 µg/mL	
Vancomicina				Cmin: 13-20 µg/mL	
Voriconazol				Cmin: 2-6 µg/mL	
Otros:					

Observaciones u otros fármacos administrados:

<b>INFORME FARMACOCINÉTICO</b>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <span>Farmacéutico:</span> <span>Fecha:</span> <span>Firma:</span> </div>
--------------------------------	--

Enviar esta solicitud de monitorización terapéutica de fármacos, junto al volante de analítica al laboratorio de bioquímica  
 Servicio de Farmacia del Complejo Asistencial de Zamora. Unidad de Farmacocinética clínica. Teléfono: 48687

