

PROTOCOLO PARA LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE AMINOGLUCOSIDOS EN ADULTOS

ÍNDICE

1. OBJETIVO	3
2. POBLACIÓN DIANA	3
3. RECURSOS MATERIALES	3
4. RESPONSABILIDADES	3
5. DEFINICIONES	4
6. METODOLOGÍA	5
6.1 Solicitud de una nueva monitorización farmacocinética	5
Pasos para la solicitud de PIC al servicio de Farmacia:	5
6.2 Petición de niveles de antibióticos y extracción de muestras	7
Normas para la correcta obtención de muestras:	7
6.2 Mecanismo de acción.	8
6.3 Propiedades farmacocinéticas	8
6.5 Recomendaciones para la dosificación y monitorización farmacocinética de aminoglucósidos.	9
Ventajas de la dosificación por ampliación de intervalo.	9
Elección de pacientes candidatos a dosificación por ampliación de intervalo.	10
Cálculo del peso de dosificación.	10
Administración intravenosa.	10
Dosis inicial e intervalo de dosificación:	11
Gentamicina y Tobramicina	11
Amikacina	11
Ajuste de dosis y monitorización plasmática:.....	12
Tiempo de muestreo:	12
Concentraciones objetivo:	13
BIBLIOGRAFIA.	15
ANEXO I: Longitud cubital para la estimación de la talla	16
ANEXO II: Circunferencia braquial (CB) para la estimación del peso.	17
ANEXO III: Cálculos antropométricos	18

1. OBJETIVO

Describir la metodología utilizada para realizar una adecuada monitorización y seguimiento farmacocinético de los pacientes ingresados en tratamiento con aminoglucósidos. El objetivo último es optimizar la dosificación de antibióticos para mejorar la eficacia clínica y microbiológica, reducir la toxicidad y prevenir las resistencias bacterianas.

2. POBLACIÓN DIANA

Pacientes ingresados con infección activa en tratamiento antibiótico empírico o dirigido con aminoglucósidos, con una duración esperada de tratamiento >3-5 días, que cumplan alguno de los siguientes **criterios de selección**:

1. Insuficiencia renal aguda o crónica sin técnicas de reemplazo renal.
2. Pacientes mayores de 70 años con insuficiencia renal crónica.
3. Pacientes obesos (IMC ≥ 30) y/o desnutridos (IMC ≤ 18).
4. Pacientes con un aclaramiento renal elevado (FG > 120 ml/min) y/o alteraciones importantes en el volumen de distribución (Vd): pacientes críticos, hematológicos, grandes quemados, insuficiencia hepática grave (ascitis), etc.
5. Infecciones severas o de difícil acceso (neumonía, meningitis, osteomielitis, endocarditis) cuyo nivel objetivo se encuentre en márgenes altos.
6. Infecciones por microorganismos multirresistentes.
7. Fármacos concomitantes nefrotóxicos y ototóxicos (piperazilina/tazobactam, vancomicina, colistina, amfotericina B, ciprofloxacino, ganciclovir, furosemida).
8. Dosis altas de aminoglucósidos y tratamientos prolongados.

3. RECURSOS MATERIALES

- Historia clínica electrónica HCIS®.
- Excel de seguimiento farmacocinético de pacientes ACTIVOS.
- Resultados analíticos (niveles de antibiótico) y microbiológicos (CMI).
- Programa de monitorización farmacocinética PKS® o MwPharm®.

4. RESPONSABILIDADES

Definir las responsabilidades específicas y acciones que llevará cada responsable durante el procedimiento.

RESPONSABLE	FUNCIÓN
Médico responsable del paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Solicitud a Farmacia de nuevas monitorizaciones terapéuticas de aminoglucósidos mediante parte de Interconsulta (PIC). - Seguimiento y valoración del paciente junto con el farmacéutico para el ajuste posológico y su prescripción en HCIS. - Petición en HCIS de los niveles plasmáticos de antibióticos. También podrán ser solicitados por el farmacéutico según se acuerde con el médico responsable.
Farmacéutico responsable del área de farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar el seguimiento de los niveles plasmáticos obtenidos y recomendar el ajuste posológico óptimo mediante el programa PKS® o MwPharm®, así como la fecha y hora recomendada de próxima monitorización. - Recomendar al médico responsable la posibilidad de iniciar la monitorización antibiótica de aquellos pacientes que cumplan criterios.
Enfermería	<ul style="list-style-type: none"> - Extracción de las muestras de sangre solicitadas y su envío a análisis clínicos/microbiología según corresponda. - Registro en HCIS, en el parte de enfermería, la hora de extracción de la muestra, así como la hora de inicio de la administración del aminoglucósido.
Análisis clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Determinar la concentración plasmática de gentamicina. - Notificar los resultados obtenidos en HCIS.
Microbiólogo	<ul style="list-style-type: none"> - Determinar la concentración plasmática de amikacina. - Notificar los resultados obtenidos en HCIS. - Notificar al farmacéutico y médico responsable del paciente los resultados de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de los microorganismos aislados.

5. DEFINICIONES

Farmacocinética: Estudia la evolución temporal de las concentraciones de antimicrobianos y sus metabolitos en diferentes fluidos y tejidos del organismo. Depende de las características del antibiótico y del propio paciente.

Farmacodinamia: Estudia la relación entre la exposición al antimicrobiano y los efectos clínicos o microbiológicos (eficacia y toxicidad). Depende de las características del microorganismo (CMI).

Concentración máxima o pico (C_{máx}): concentración máxima de fármaco en la sangre que se alcanza tras la administración de una determinada dosis.

Concentración mínima o valle (C_{min}): concentración mínima de fármaco en la sangre que se obtiene al final del intervalo terapéutico, inmediatamente antes de la administración de la nueva dosis.

Área bajo la curva de niveles plasmáticos durante 24 horas (AUC₀₋₂₄): parámetro farmacocinético que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica en

un periodo de 24 horas. Representa la exposición acumulada al fármaco durante un intervalo de tiempo definido.

Volumen de distribución (Vd): Volumen teórico de fluido al cual accede el fármaco para mantener la misma concentración en todos los órganos y compartimentos que en la sangre. Está relacionado con la distribución del fármaco en el organismo. Se expresa en L/kg

Semivida de eliminación ($T_{1/2}$): Tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en disminuir a la mitad de su valor inicial. Se expresa en horas. Permite determinar el intervalo óptimo entre dosis.

Concentración mínima inhibitoria (CMI): La menor concentración de antibiótico que inhibe completamente el crecimiento del microorganismo detectado a simple vista tras un periodo de incubación de 18-24h, con un inóculo estándar de aproximadamente 105 UFC/mL.

6. METODOLOGÍA

6.1 Solicitud de una nueva monitorización farmacocinética

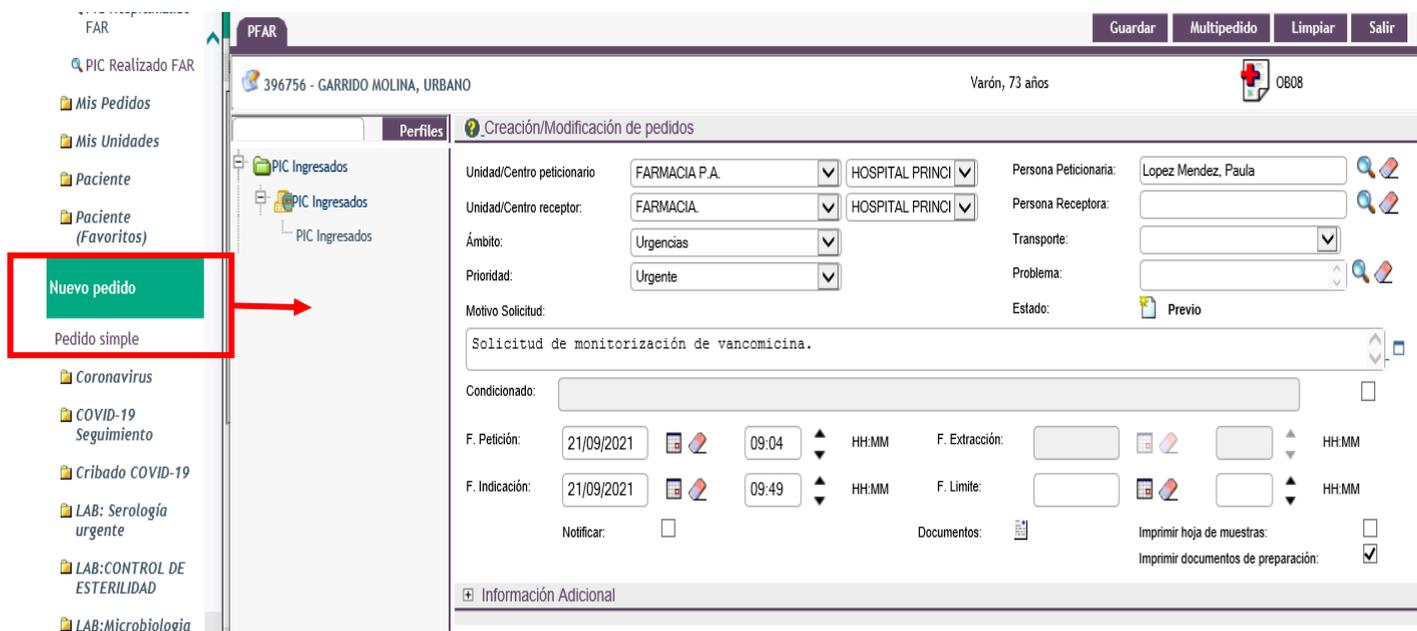
Para solicitar al servicio de Farmacia la monitorización terapéutica de gentamicina o amikacina en un nuevo paciente, se realizará mediante **Parte de Interconsulta (PIC)**, indicando:

- Solicitud de monitorización terapéutica de gentamicina o amikacina.
- Breve resumen de la situación clínica del paciente.
- Peso y talla más actual (**Anexo I y II** para la estimación de la talla y peso si no se dispone de los datos e imposibilidad de tallaje/peso en el ingreso)

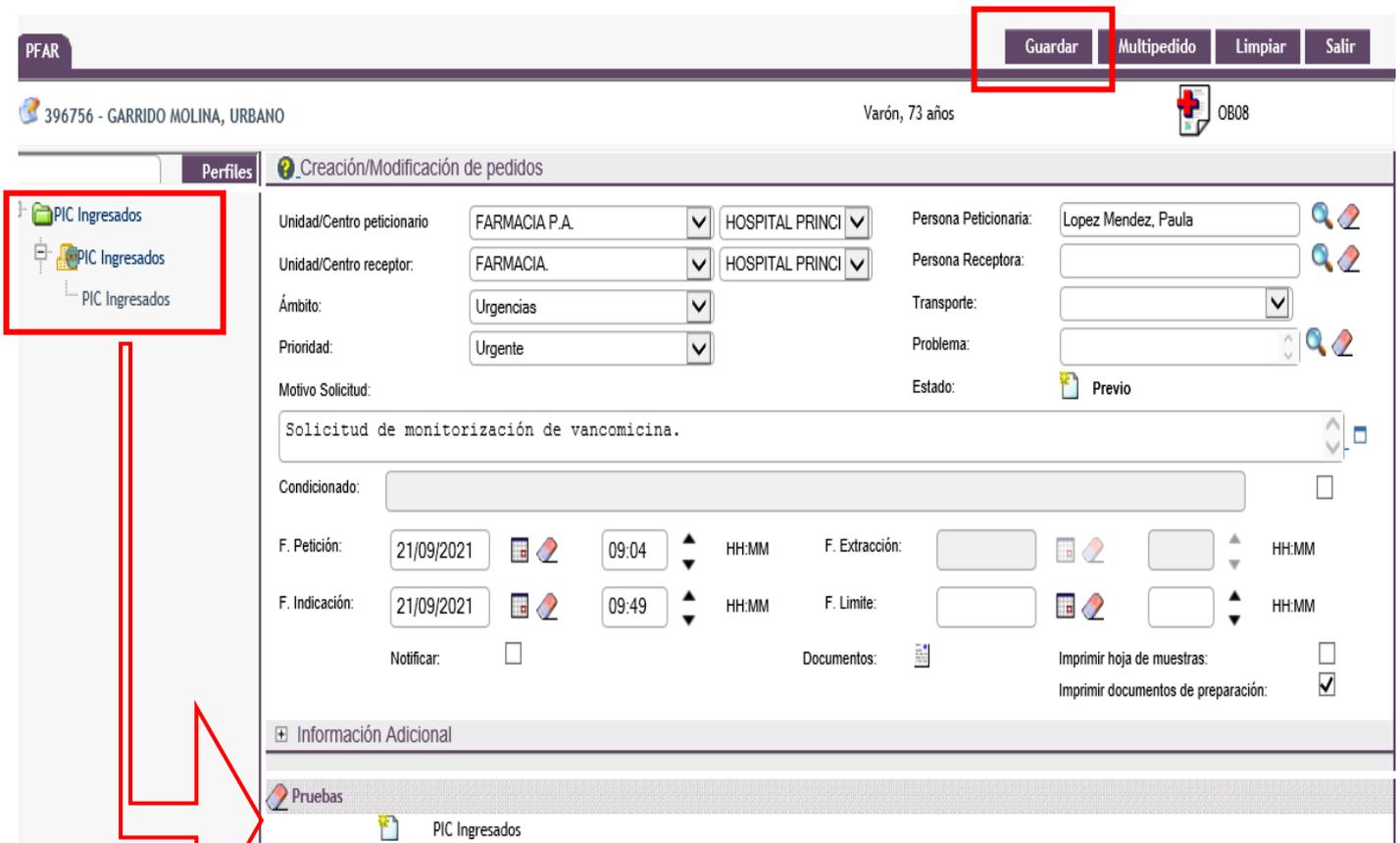
En cualquier caso, podrán solicitarse niveles de aminoglucósidos fuera de este protocolo, por parte del médico responsable del paciente, haciéndose cargo del seguimiento de los niveles plasmáticos y el ajuste posológico.

Pasos para la solicitud de PIC al servicio de Farmacia:

1. Abrir en HCIS, la historia clínica del paciente.
2. En la parte izquierda de HCIS, seleccionar "Nuevo pedido" → "Pedido simple"



3. En la nueva ventana, seleccionar:
 - Unidad/Centro receptor: FARMACIA
 - Motivo de solicitud: Solicitud de monitorización de vancomicina y breve resumen de la situación clínica del paciente.
4. En el apartado de la izquierda de la misma ventana, desplegar "PIC ingresados", y volver a seleccionar "PIC ingresados" para que aparezca seleccionado abajo.



PFAR

396756 - GARRIDO MOLINA, URBANO Varón, 73 años 0808

Perfiles ?_Creación/Modificación de pedidos

PIC Ingresados

PIC Ingresados

PIC Ingresados

Unidad/Centro peticionario: FARMACIA P.A. HOSPITAL PRINCI Persona Peticionaria: Lopez Mendez, Paula

Unidad/Centro receptor: FARMACIA HOSPITAL PRINCI Persona Receptora:

Ámbito: Urgencias Transporte:

Prioridad: Urgente Problema:

Motivo Solicitud: Estado: Previo

Solicitud de monitorización de vancomicina.

Condicionado:

F. Petición: 21/09/2021 09:04 HH:MM F. Extracción: HH:MM

F. Indicación: 21/09/2021 09:49 HH:MM F. Limite: HH:MM

Notificar: Documentos: Imprimir hoja de muestras: Imprimir documentos de preparación:

Información Adicional

Pruebas

PIC Ingresados

5. Darle a guardar, en la parte de arriba a la derecha.

El farmacéutico responsable de la monitorización antibiótica revisará de forma diaria los PIC, así como el seguimiento de los niveles plasmáticos obtenidos. Estos niveles plasmáticos se analizarán según las características individuales y situación clínica del paciente junto con modelos farmacocinéticos poblacionales (PKS® o MwPharm®) para poder establecer la dosis e intervalo terapéutico más adecuado. Estas recomendaciones de ajuste posológico se consensuarán previamente con el médico responsable del paciente, así como la fecha y hora recomendada para la próxima monitorización; y se informarán por escrito en la historia clínica del paciente. El servicio de farmacia podrá recomendar iniciar la monitorización terapéutica en aquellos pacientes que cumplan alguno de los criterios de selección. Se realizará mediante nota en HCIS en la prescripción del antibiótico correspondiente y en la historia clínica. En caso de que el médico responsable acepte la recomendación, solicitará dicha monitorización a farmacia mediante PIC.

6.2 Petición de niveles de antibióticos y extracción de muestras

El médico responsable del paciente realizará la solicitud de niveles de antibióticos al servicio de análisis clínicos o microbiología, según corresponda, a través de HCIS® e informará a enfermería del momento de la extracción. También podrán ser solicitados por el farmacéutico según se acuerde con el médico responsable.

Normas para la correcta obtención de muestras:

1. Los tubos adecuados para la monitorización de fármacos deben ser sin anticoagulante y sin gel, sacando unos 2mL ([tubo verde de bioquímica](#)).
2. Extraer la muestra del brazo contralateral a la administración del antibiótico. En el caso de disponer una vía central con varias luces, la muestra puede obtenerse por una luz diferente a la administración del antibiótico, desechando los primeros mL de la extracción. En el caso de pacientes críticos, las muestras pueden obtenerse a través del catéter arterial.
3. Siempre debe evitarse la hemólisis dirigiendo la sangre hacia las paredes del tubo, nunca hacia el fondo. Deben [evitarse los tubos neumáticos para el transporte](#), ya que puede hemolizar la muestra y alterar los valores de los niveles de aminoglucósidos.
4. Las muestras extraídas deben llevarse al laboratorio lo antes posible. Si no pueden analizarse dentro de las 2 primeras horas tras la extracción, debe mantenerse en nevera hasta un máximo de 24 horas.
5. En pacientes en los que se desee monitorizar más de un fármaco, es suficiente con obtener una única muestra, siempre que los tubos y tiempos de muestreo sean compatibles.
6. *Registrar en HCIS®, en el parte de enfermería, la hora de extracción de la muestra, así como la hora de inicio de la administración del aminoglucósido y el tiempo de infusión.*
7. **VALLE:** Los niveles valle se obtienen entre 5-30 minutos previos a la administración de la dosis siguiente, recomendándose inmediatamente antes de la nueva administración.
8. **PICO:**
 - Infusión del aminoglucósido en 30 minutos: extraer el pico 30 minutos después de finalizada la infusión.
 - Infusión del aminoglucósido en 60 minutos: extraer el pico inmediatamente después de finalizada la infusión.
 - Administración intramuscular: extraer el pico 60 minutos después de su administración

6.2 Mecanismo de acción.

Los aminoglucósidos son fármacos **bactericidas**, que se unen de manera irreversible a la subunidad 30S del ribosoma, interfiriendo en la lectura correcta del código genético, con el consiguiente bloqueo de la síntesis proteica de la bacteria. El antibiótico, en su camino hasta el ribosoma, requiere de diversos mecanismos de transporte dependientes de oxígeno y energía; por ello, **las situaciones de acidosis, ambiente hiperosmolar y condiciones de anaerobiosis alteran la difusión de los aminoglucósidos hacia el interior de la bacteria**. Por ello, las concentraciones alcanzadas en los líquidos purulentos son bajas.

La incorporación de los aminoglucósidos en el interior de la bacteria, especialmente en los cocos grampositivos, es mayor al coadministrarse con antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, como son los betalactámicos y los glucopeptidos (**acción sinérgica**).

6.3 Propiedades farmacocinéticas.

- Los aminoglucósidos presentan una escasa absorción oral, y necesitan administrarse por vía parenteral.
- Son fármacos hidrófilos, que se distribuyen bien en el líquido extracelular. Por tanto, la alteración del volumen extracelular, como sucede en caso de insuficiencia cardíaca, ascitis, quemados, o pacientes críticos, obliga a modificar la dosis.
- Presentan buena absorción sistémica cuando se administran a través del peritoneo, la cavidad pleural, las articulaciones y la piel sin revestimiento epidérmico.
- La administración de los aminoglucósidos en aerosol llega escasamente al torrente circulatorio.
- La unión a las proteínas plasmáticas es escasa, por lo que su concentración en los líquidos intersticiales (líquido sinovial, peritoneal, pleural, ascítico, pericárdico) se aproxima a la plasmática.
- Tras la administración parenteral, los aminoglucósidos atraviesan escasamente la barrera hematoencefálica. También alcanzan bajas concentraciones en las secreciones bronquiales, la bilis, próstata y el humor vítreo. Por ello, pueden administrarse en aerosol para el tratamiento de infecciones respiratorias por bacilos gram-negativos, o mediante inyección intravítrea en el tratamiento de la endoftalmitis. Sin embargo, alcanzan buenas concentraciones en el hueso, líquido sinovial y líquido peritoneal.
- Por vía intravenosa, la concentración máxima se alcanza entre los 30-60 minutos después de finalizada la administración. Por vía intramuscular, la concentración máxima tarda más tiempo en alcanzarse y depende de la zona de inyección.
- Se excretan sin metabolizar fundamentalmente por vía renal de manera proporcional al filtrado glomerular. Tras la filtración glomerular, estos fármacos se reabsorben en pequeña cantidad en el túbulo proximal de la corteza renal, concentrándose en las células tubulares. Esta reabsorción tubular se realiza por un mecanismo saturable.
- La concentración alcanzada en orina es de 25-100 veces superior a la concentración plasmática.
- La vida media es de aproximadamente de 2-3 horas, pero puede sobrepasar las 24 horas en caso de alteración de la función renal.
- Los aminoglucósidos son filtrados durante la hemodiálisis, por lo cual se deben administrar después de la sesión de diálisis.

6.5 Recomendaciones para la dosificación y monitorización farmacocinética de aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos se pueden administrar mediante dos estrategias:

- **Dosificación intermitente o convencional:** emplea una dosis/kg/día más baja dividida dos o tres veces al día en pacientes con función renal normal. La dosis puede reducirse o el intervalo de administración ampliarse en pacientes con función renal disminuida.
- **Dosificación por ampliación de intervalo:** emplea una dosis/kg/ día más alto administrada en un intervalo extendido (cada 24 horas en pacientes con función renal normal, o mayor en pacientes con función renal disminuida). Esta estrategia no debe confundirse con la dosificación intermitente cuando emplea dosis más bajas administradas a intervalos de 24 horas debido a una insuficiencia renal.

Ventajas de la dosificación por ampliación de intervalo.

La dosificación por ampliación de intervalo, que consigue picos de concentración ($C_{m\acute{a}x}$) más altos, y concentraciones mínimas (C_{min}) más bajas, aprovecha cuatro características farmacodinámicas de los aminoglucósidos:

- La acción bactericida dependiente de la concentración plasmática. Mayores concentraciones plasmáticas inducen una muerte más rápida y completa del patógeno (tanto en modelos in vitro como in vivo). Esto supone que al incrementar la relación $C_{m\acute{a}x}/CMI$, se maximiza el efecto bactericida, y teóricamente su eficacia clínica. Se ha propuesto que esta relación $C_{m\acute{a}x}/CMI$ debe estar entre 8 y 10, lo cual se consigue más fácilmente administrando una dosis elevada en una única administración. Datos recientes sugieren que el $AUC_{0-24}/CMI = 80-120\text{mgh/L}$ puede ser un mejor predictor de la actividad bactericida, y ser más adecuado como parámetro de eficacia clínica en la dosificación por ampliación de intervalo.
- El efecto postantibiótico (EPA), que representa el tiempo durante el cual el crecimiento bacteriano continúa inhibido una vez que las concentraciones del antibiótico han disminuido por debajo de la CMI. En general es más largo para los organismos gram-negativos, y oscila entre 0,5 y 7 horas en función de las concentraciones alcanzadas de antibiótico y del tiempo de exposición. Por tanto, la administración de dosis más elevadas a intervalos prolongados puede potenciar este el efecto.
- La resistencia adaptativa, definida como la reducción de la capacidad bactericida tras la primera exposición al fármaco. Las bacterias que sobreviven al efecto del aminoglucósido son transitoriamente resistentes a una segunda dosis de éste (se presenta como un incremento aparente de la CMI). Se trata de una resistencia transitoria, reversible y dependiente de la concentración. La siguiente exposición al aminoglucósido debe retrasarse hasta la desaparición del periodo refractario (en torno a 5 horas). La administración de dosis elevadas a intervalos prolongados reduce la aparición de bacterias mutantes con resistencia adaptativa.
- La reabsorción de los aminoglucósidos a través de las células del túbulo renal es un proceso saturable. A dosis más elevadas, este transporte se satura y hay mayor cantidad de fármaco que se excreta sin sufrir reabsorción tubular, y, por tanto, sin acumularse y dañar las células renales. Además, la toxicidad renal de los aminoglucósidos es dependiente de la concentración, por lo que mantener niveles de exposición muy bajos (C_{min}) durante periodos más prolongados ayuda a evitar la acumulación del aminoglucósido a nivel de la corteza renal.

Paula López Méndez.

Facultativo Especialista Farmacia Hospitalaria. Junio 2022

Elección de pacientes candidatos a dosificación por ampliación de intervalo.

La dosificación por ampliación de intervalo suele ser la estrategia de elección en la mayoría de las infecciones, al considerarse al menos igual de eficaz que la administración convencional, con un perfil farmacodinámico superior y tener probablemente menos toxicidad renal.

Existen algunos pacientes, con alteraciones en los parámetros farmacocinéticos que hacen que la administración de los aminoglucósidos por ampliación de intervalo no sea tan útil o efectiva. Estos pacientes, además, no se suelen incluir en los ensayos clínicos de dosificación, por lo que existe poca experiencia.

Por tanto, **NO** se recomienda de rutina, la dosificación por ampliación de intervalo en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con variaciones importantes en el volumen de distribución: grandes quemados con >20% de la superficie corporal total, pacientes con enfermedad hepática grave (ascitis).
- Embarazadas (excepto para la terapia intraparto en la infección intraamniótica o corioamnionitis).
- Endocarditis por *Enterococcus spp* y *Staphylococcus spp*.
- Pacientes con insuficiencia renal grave con $FG < 40\text{ml/min}$, incluyendo pacientes en diálisis o con técnicas de depuración extrarrenal continua. En estas situaciones, podría emplearse la dosificación por ampliación de intervalo hasta como máximo un $FG = 20\text{ml/min}$, utilizando un intervalo de dosificación de 48h.
- En pacientes con un aclaramiento de creatinina $> 120\text{ml/min}$ (como pacientes jóvenes en situación de hiperdinamia y fiebre alta, fibrosis quística, leucemia aguda, grandes quemados y pacientes jóvenes con politraumatismo), el intervalo de administración de 24 horas puede resultar excesivo. En estas situaciones es aconsejable administrar los aminoglucósidos en dosis altas, especialmente en la primera dosis.

Cálculo del peso de dosificación.

Independientemente de la estrategia utilizada, los aminoglucósidos se dosifican en función del peso. El peso empleado para el cálculo de la dosis difiere entre los pacientes con bajo peso, peso medio y obesos:

- Pacientes con bajo peso (peso actual $<$ peso ideal): se debe emplear el peso total actual para el cálculo de la dosis.
- Pacientes con peso medio (Peso actual = 100-125% del peso ideal): se debe emplear el peso total actual o el peso ideal para el cálculo de la dosis. Es preferible emplear el peso total actual en pacientes con volumen de distribución aumentado, como pacientes críticos.
- Pacientes obesos (Peso actual $>$ 125% del peso ideal): dosificación usando el peso ajustado (ANEXO III: cálculos antropométricos).

Administración intravenosa.

- Dosificación intermitente o convencional: la administración intravenosa se debe realizar en al menos *30 minutos*.
- Dosificación por ampliación de intervalo: la administración intravenosa se debe realizar en al menos *60 minutos*.

Dosis inicial e intervalo de dosificación:

Es necesario establecer una dosis inicial de carga y una dosis de mantenimiento en función de la indicación y situación clínica del paciente, el peso, la función renal y el método de administración.

Gentamicina y Tobramicina

- Dosificación por ampliación de intervalo:
 - No se requiere de dosis de carga.
 - Dosis de mantenimiento entre 5-7mg/kg en dosis única diaria en pacientes con función renal normal.
 - Se recomienda una dosis inicial de 7mg/kg en situaciones de sépsis grave o shock séptico, en el contexto de infecciones intraabdominales, neumonía, bacteriemia por gram-negativos, quemaduras graves e infecciones donde la susceptibilidad microbiológica puede estar disminuida. En estas situaciones, el volumen de distribución está aumentado, por lo que es aconsejable administrar los aminoglucósidos en dosis más altas (particularmente la primera dosis).
 - El intervalo de administración se establecerá según la estimación de la eliminación del fármaco, que se correlaciona con el filtrado glomerular:
 - $FG \geq 60$ ml/min: cada 24h
 - $FG = 40-59$ ml/min: cada 36h
 - $FG = 20-39$ ml/min: cada 48h.
- Dosificación intermitente/convencional:
 - Puede administrarse una dosis inicial de carga de 2,5-3mg/kg, en infecciones graves por bacterias gram-negativas.
 - No es necesaria la dosis de carga en infecciones del tracto urinario.
 - En adultos con función renal normal, la dosis habitual de mantenimiento es de 3,5-6mg/kg/día en dosis divididas cada 8 horas (1,7-2mg/kg/dosis administrada cada 8 horas)
- Dosificación de gentamicina como acción sinérgica en infecciones graves por bacterias gram-positivas no relacionadas con el SNC.
 - No requiere de dosis de carga.
 - Dosis habituales de 3mg/kg/día en dosis única o dosis divididas cada 8 horas, administrada en combinación con fármacos activos frente a bacterias gram-positivas.
 - Tobramicina no se emplea como acción sinérgica.

Amikacina

- Dosificación por ampliación de intervalo:
 - No se requiere de dosis de carga.
 - Dosis habituales entre 15-20mg/kg en dosis única diaria en pacientes con función renal normal.
 - Pueden emplearse dosis hasta 30mg/kg en dosis única diaria en pacientes críticos.
 - El intervalo de administración se establecerá según la estimación de la eliminación del fármaco, que se correlaciona con el filtrado glomerular:
 - $FG > 60$ ml/min: cada 24h
 - $FG = 40-59$ ml/min: cada 36h
 - $FG = 20-39$ ml/min: cada 48h.

- Dosificación intermitente/convencional:
 - Puede administrarse una dosis inicial de **carga de 7,5mg/kg** en infecciones graves por bacterias gram-negativas.
 - En adultos con función renal normal, la dosis habitual de mantenimiento es de **15mg/kg/día en dosis divididas cada 8 o 12 horas** (habitualmente 5mg/kg/dosis administrada cada 8 horas o 7,5mg/kg/dosis administrada cada 12 horas).

Ajuste de dosis y monitorización plasmática:

Tiempo de muestreo:

Debido a la corta semivida ($T_{1/2}$) de los aminoglucósidos, (2-3 horas en pacientes con función renal normal), el estado estacionario se alcanza en las primeras 12-24 horas, por lo que la extracción del primer nivel se debe realizar entre el primer y segundo día de tratamiento.

	Primera monitorización	Seguimiento
Dosificación convencional o intermitente	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Nivel valle (C_{min})</u> entre los 5 y 30 minutos previos a la administración de la 3ª dosis. - <u>Nivel pico ($C_{máx}$)</u> 30 minutos después de finalizada la infusión de la 3ª dosis. - En caso de administración por vía intramuscular, el pico se determina a los 60 minutos de finalizada la administración. - En caso de insuficiencia renal, con intervalos de dosificación cada 24 horas, se debe monitorizar en la 2ª dosis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Si se obtienen niveles dentro del rango terapéutico: monitorizar nuevamente a los 4-5 días y siempre que haya cambios significativos en la situación clínica del paciente o de la función renal.
Dosificación por ampliación de intervalo	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Nivel valle (C_{min})</u> entre los 5 y 30 minutos previos a la administración de la 2ª dosis; o en su lugar, medir el nivel intermedio. <i>**Nivel intermedio: puede medirse la concentración plasmática a las 8-12 horas tras finalizada la 1ª infusión para obtener un dato de "valle estimado"</i> - <u>Nivel pico ($C_{máx}$)</u> 30 minutos después de finalizada la infusión de la 2ª dosis. <i>**Para infusiones de una hora se recomienda extraer el nivel pico justo tras el fin de la misma.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Si tras la monitorización, se realizan cambios en la dosificación: monitorizar en las 24-48h posteriores.

Concentraciones objetivo:

Las concentraciones plasmáticas máximas objetivo dependerán de la indicación y situación clínica del paciente, lugar de la infección, gravedad, microorganismo causal y su sensibilidad (CMI). Sin embargo, en caso de tratamientos dirigidos en los que se conozca la CMI del microorganismo, el ajuste posológico se basará en alcanzar una ratio **C_{máx}/CMI ≥ 8-10** (entre 10-12 en infecciones graves por microorganismos con elevada CMI).

GENTAMICINA Y TOBRAMICINA	Dosificación convencional o intermitente		
	Indicación	Concentración pico deseada	Concentración valle deseada
	Infecciones graves por bacterias gram-negativas (sépsis grave o shock séptico, infección por pseudomonas, pacientes críticos con neutropenia), microorganismos con elevada CMI, e infecciones de difícil acceso (neumonía)	7-10 mcg/mL (<i>hasta 12mcg/mL para neumonía en pacientes con fibrosis quística</i>)	< 2 mcg/mL (ideal < 1 mcg/mL)
	Infecciones moderadas por bacterias gram-negativas (intraabdominal, pielonefritis, osteomielitis, heridas).	6-7 mcg/mL	
Gentamicina empleada por su acción sinérgica junto con betalactámicos frente a infecciones por gram-positivos no relacionadas con el SNC.	3-4 mcg/mL*		

*Se han empleado concentraciones pico mayores en determinadas infecciones del SNC por bacterias gram-positivas en un intento de alcanzar concentraciones adecuadas para la sinergia en el lugar de la infección, sin embargo, se desconoce el valor óptimo de las concentraciones pico en esta situación.

GENTAMICINA Y TOBRAMICINA	Dosificación por ampliación de intervalo		
	Indicación	Concentración pico deseada	Concentración valle deseada
	Infecciones graves por bacterias gram-negativas (sépsis grave o shock séptico, infección por pseudomonas, pacientes críticos con neutropenia), microorganismos con elevada CMI, e infecciones de difícil acceso (neumonía).	15-20 mcg/mL	< 2 mcg/mL (ideal < 1 mcg/mL) <i>*Nivel intermedio: Consultar nomograma de aminoglucósidos</i>
Infecciones moderadas por bacterias gram-negativas (intraabdominal, pielonefritis, osteomielitis, heridas).	>12 mcg/mL	< 1 mcg/mL (ideal < 0,5 mcg/mL) <i>*Nivel intermedio: Consultar nomograma de aminoglucósidos</i>	

*Nivel intermedio: cuando se administran los aminoglucósidos en régimen de ampliación del intervalo, las concentraciones máximas y mínimas pueden encontrarse en valores que den lugar a error (concentraciones máximas muy elevadas y mínimas indetectables). En su lugar puede obtenerse una muestra *entre las 8-12h tras la administración de la dosis* y aplicar posteriormente el nomograma de Hartford.

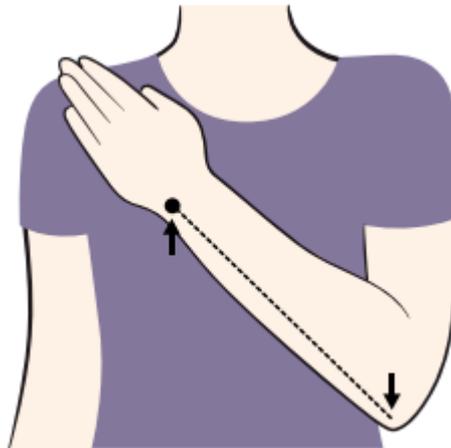
AMIKACINA	Dosificación convencional o intermitente		
	Indicación	Concentración pico deseada	Concentración valle deseada
	Infecciones graves por bacterias gram-negativas, sépsis grave o shock séptico, infección por <i>pseudomonas</i> , pacientes con neutropenia, microorganismos con elevada CMI, e infecciones de difícil acceso (neumonía)	25-30 mcg/mL <i>(entre 30-40 mcg/mL para neumonía nosocomial grave)</i>	1-4 mcg/ML (infecciones graves <8 mcg/mL)
	Infecciones moderadas por bacterias gram-negativas (intraabdominal, piel y partes blandas, urinarias).	20-25 mcg/mL	
	Dosificación por ampliación de intervalo		
	Indicación	Concentración pico deseada	Concentración valle deseada
Infecciones graves por bacterias gram-negativas, sépsis grave o shock séptico, infección por <i>pseudomonas</i> , pacientes con neutropenia, microorganismos con elevada CMI, e infecciones de difícil acceso (neumonía)	45-60 mcg/mL	< 2,5 mcg/mL Umbral de nefrotoxicidad >5mcg/mL	
Infecciones moderadas por bacterias gram-negativas (intraabdominal, piel y partes blandas, urinarias).	40-45 mcg/mL		

BIBLIOGRAFIA.

- Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresado en UCI. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(4):230-9
- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-1153.
- Richard H Drew, PharmD, FIDP. Dosing and administration of parenteral aminoglycosides. Uptodate. Revisión: septiembre 2021.
- Mensa J, Soriano A. Guía Terapéutica Antimicrobiana 2021.
- Garcia de Lorenzo A, Alvarez J, Burgos R, Planas M. Consenso multidisciplinar sobre el abordaje de la desnutricion hospitalaria en España. Ed. Glosa SL. Barcelona 2011.

ANEXO I: Longitud cubital para la estimación de la talla

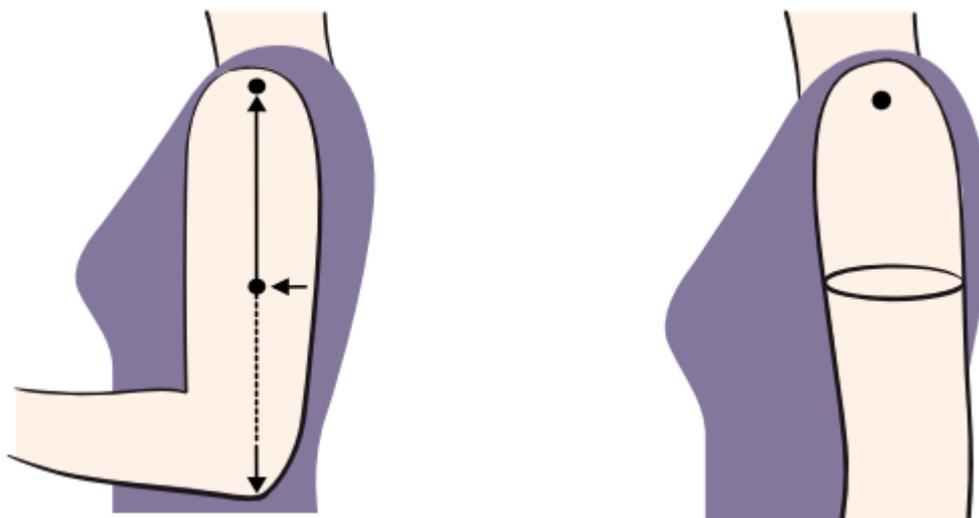
Solicitar al paciente que flexione el brazo (si es posible el brazo izquierdo), con la palma de la mano en diagonal sobre el pecho y los dedos apuntando al hombro contrario. Utilizando una cinta métrica, se medirá la longitud en centímetros desde el punto medio prominente del codo (olécranon) hasta el punto medio de la prominencia ósea de la muñeca (apófisis estiloides del cúbito). Posteriormente se utilizarán los datos de la tabla para convertir la longitud del cúbito en la estimación de la talla.



Altura (m)	Hombres (<65 años)	1,94	1,93	1,91	1,89	1,87	1,85	1,84	1,82	1,80	1,78	1,76	1,75	1,73	1,71
	Hombres (>65 años)	1,87	1,86	1,84	1,82	1,81	1,79	1,78	1,76	1,75	1,73	1,71	1,70	1,68	1,67
Longitud cúbito (cm)		32,0	31,5	31,0	30,5	30,0	29,5	29,0	28,5	28	27,5	27,0	26,5	26,0	25,5
Altura (m)	Mujeres (<65 años)	1,84	1,83	1,81	1,80	1,79	1,77	1,76	1,75	1,73	1,72	1,70	1,69	1,68	1,66
	Mujeres (>65 años)	1,84	1,83	1,81	1,79	1,76	1,76	1,75	1,73	1,71	1,70	1,68	1,66	1,65	1,63
Longitud cúbito (cm)		25,0	24,5	24,0	23,5	23,0	22,5	22,0	21,5	21,0	20,5	20,0	19,5	19,0	18,5
Altura (m)	Mujeres (<65 años)	1,65	1,63	1,62	1,61	1,59	1,58	1,56	1,55	1,54	1,52	1,51	1,50	1,48	1,47
	Mujeres (>65 años)	1,61	1,60	1,58	1,56	1,55	1,53	1,52	1,50	1,48	1,47	1,45	1,44	1,42	1,40

ANEXO II: Circunferencia braquial (CB) para la estimación del peso.

Esta medida se debe realizar preferiblemente en el brazo izquierdo y con el brazo desnudo. Se localiza el extremo superior del hombro (acromion) y el punto medio del codo (olécranon). Se mide la distancia entre los dos puntos, se identifica el punto medio y se realiza una marca en el brazo. Luego se pide al paciente que deje el brazo colgando y, con una cinta métrica, se mide la circunferencia del brazo a la altura del punto medio.



- Si CB <23,5cm es probable que el IMC sea <20 kg/m²
- Si CB >32cm es probable que el IMC sea >30 kg/m²

ANEXO III: Cálculos antropométricos

IMC: Peso (kg)/ talla² (metros)

Índice de masa corporal (IMC) = peso /talla ²			
Valoración nutricional	OMS ⁵¹	SEEDO ⁵⁰	Ancianos
Desnutrición grave			<16 kg/m ²
Desnutrición moderada			16-16,9 kg/m ²
Desnutrición leve			17-18,4 kg/m ²
Peso insuficiente	<18,5 kg/m ²	<18,5 kg/m ²	18,5-22 kg/m ²
Normopeso	18,5-24,9 kg/m ²	18,5-21,9 kg/m ²	22-27 kg/m ²
Riesgo de sobrepeso		22-24,9 kg/m ²	
Sobrepeso	25-29,9 kg/m ²	25-26,9 kg/m ²	27-29,9 kg/m ²
Sobrepeso grado II (preobesidad)		27-29,9 kg/m ²	
Obesidad grado I	30-34,9 kg/m ²	30-34,9 kg/m ²	30-34,9 kg/m ²
Obesidad grado II	35-39,9 kg/m ²	35-39,9 kg/m ²	35-39,9 kg/m ²
Obesidad grado III	≥40 kg/m ²	40-49,9 kg/m ²	40-49,9 kg/m ²
Obesidad grado IV (extrema)		≥50 kg/m ²	≥50 kg/m ²

Peso Ideal (Hamwi):

- Hombre (kg) = 48kg para los primeros 152cm y se añade 2,7kg por cada 2,54cm extra.
- Mujer (kg) = 45kg para los primeros 152cm y se añade 2,3kg por cada 2,54cm extra.

Peso Ideal (Devine):

- Hombre (Kg) = 50Kg + 0,91 x (altura (cm) – 152,4)
- Mujer (Kg) = 45,5Kg + 0,91 x (altura (cm) – 152,4)

Peso Ajustado:

- Peso ajustado (kg) = Peso ideal + (Peso actual – Peso ideal) x 0,4

Paula López Méndez.

Facultativo Especialista Farmacia Hospitalaria. Junio 2022