

Manual para la Monitorización de Antibióticos



Servicio de Farmacia

Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria

Autores

*Pilar Díaz Ruíz
Itamar González Perera
Noemí Román González
Marta Suárez González
Enrique Tévar Alfonso*

Coordinador

Enrique Tévar Alfonso

Texto elaborado en Septiembre de 2009

Fecha de última revisión: Noviembre de 2010



Índice

1. Introducción	3
2. Datos de la petición	4
3. Normas para la obtención de muestras	5
3.1. Tabla resumen obtención de muestras e intervalos terapéuticos	7
4. Solicitud de monitorización farmacocinética	8
5. Dosificación habitual y dosificación en insuficiencia renal en ADULTOS	
5.1. Amikacina Adultos	10
5.2. Gentamicina/Tobramicina Adultos	11
5.3. Vancomicina Adultos	12
6. Dosificación habitual y dosificación en insuficiencia renal en Pediatría-Neonatos	
6.1. Amikacina Pediatría-Neonatos	14
6.2. Gentamicina/Tobramicina Pediatría-Neonatos	15
6.3. Vancomicina Pediatría-Neonatos	17
7. Recomendaciones generales a la hora de interpretar resultados en el PKS®	18
8. ANEXOS	19
9. Bibliografía	25



1. INTRODUCCIÓN

La farmacocinética aplicada a la práctica clínica tiene dos objetivos fundamentales:

- a) individualizar las pautas de dosificación de medicamentos que presenten un estrecho margen terapéutico, y en situaciones en las que sea previsible una importante modificación en el comportamiento cinético del fármaco.
- b) ayudar a identificar posibles causas (incumplimiento, interacciones, errores de medicación) de una respuesta inesperada al tratamiento (ineficacia o toxicidad).

La farmacocinética de un medicamento en un paciente determinado depende, entre otros muchos factores de:

- a) El comportamiento intrínseco del propio paciente (metabolismo, distribución, eliminación renal, etc)
- b) Factores fisiopatológicos (edad, función renal, shock hemodinámico, desnutrición grave, embarazo, etc.)
- c) Factores relacionados con el medicamento en cuestión (dosis, vía y forma de administración, hora del día, tiempo de tratamiento, etc.)
- d) Factores relacionados con otros medicamentos administrados concomitantemente.



2. DATOS DE LA PETICIÓN

A fin de minimizar la variabilidad entre dosis y concentraciones plasmáticas, y por ende, efecto farmacológico, es altamente recomendable seguir unos procedimientos normalizados establecidos para la extracción, conservación y transporte de muestras, al igual que cumplimentar los impresos de solicitud en su totalidad.

Solicitud

La solicitud de la analítica de niveles de fármaco debe cumplimentarse de acuerdo a las normas establecidas por el Servicio de Análisis Clínico

- Etiqueta identificativa del paciente
- Fecha de solicitud
- Médico solicitante
- Especificar si es pico o valle
- En caso necesario solicitar a su vez datos bioquímicos de interés, p.e. creatinina, proteínas totales, etc.

Extracción de muestras de sangre

El personal de enfermería responsable de la extracción deberá rellenar los datos referentes a la misma, indicando la fecha y hora exacta para una correcta interpretación de los resultados.



3. NORMAS PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Existe una serie de recomendaciones generales a la hora de la toma de muestras:

1. Nunca deben recogerse las muestras en tubos de gelosa, ya que los medicamentos pueden adsorberse al gel y, en consecuencia, sus concentraciones se reducirían significativamente.
2. En la mayoría de los casos puede utilizarse indistintamente suero o plasma debido a las pocas diferencias observadas entre ambas muestras. En el caso de obtenerse plasma, éste no debe ser plasma heparinado, ya que la presencia de heparina puede interferir. Por lo tanto y de forma general, los tubos adecuados para la monitorización de fármacos serían los de **tapón amarillo en adultos** (sacando unos 2 mL) y los de **tapón amarillo o rojo en neonatos**, ya que en neonatos se necesita un volumen menor (0,5 mL).
3. Siempre debe evitarse la hemólisis dirigiendo la sangre hacia las paredes del tubo, nunca hacia el fondo. Esto es especialmente importante en el caso de aminoglucósidos, antidepresivos y antiepilépticos, puesto que la hemólisis puede falsear los resultados.
4. En pacientes en los que se desee monitorizar más de un fármaco es suficiente obtener una única muestra, siempre que los tubos y los tiempos de muestreo sean compatibles.
5. **VALLE:** Los **niveles valle** se obtienen en los **5-30 minutos previos** a la administración de la dosis del fármaco, pudiendo obtenerse justo antes de la administración del mismo.
6. **PICO:** El horario para la obtención del **nivel pico**, dependerá del fármaco a monitorizar. Así el pico **en los aminoglucósidos** (Amikacina, Gentamicina y Tobramicina) se debe obtener a la hora de haber comenzado la infusión, o lo que sería lo mismo, en caso de pasar el fármaco en 30 minutos, **a la media hora de la finalización de la infusión**. En pediatría, que se suele administrar el fármaco en 45



minutos sería a los 15 minutos de finalizar la infusión. **En la vancomicina**, se debe pasar la dosis en 1 hora como mínimo, para evitar el síndrome de cuello rojo, y monitorizar los niveles **2 horas después del fin de la infusión**. Es decir, a las 3 horas de haber iniciado la infusión. Existen fármacos, como la ciclosporina, en los que el indicador de eficacia se ha relacionado con la C_{2h} , es decir, la concentración a las 2 horas de haber administrado el fármaco (con una variación de ± 15 minutos).

7. **Css**: Concentración en estado estacionario. Si se administra la vancomicina en perfusión continua, la hora de la extracción no es relevante. Se debe hacer en el miembro contralateral a donde se está administrando el fármaco y una vez se haya alcanzado el equilibrio estacionario. En el caso de la vancomicina, 36 horas después del inicio de la perfusión o del ajuste de la dosis.
8. En la tabla 1 se recogen de forma resumida las características propias para la monitorización de vancomicina y aminoglucósidos: momento adecuado para la extracción de la muestra, concentraciones pico y valle deseables, etc.



3.1 Tabla resumen obtención de muestras e intervalos terapéuticos

Fármaco	Población (PK)	Tiempo de muestreo	Seguimiento de la monitorización	Márgen Terapéutico
Amikacina (Límite de la técnica analítica: 0,8 mcg/mL)	Adultos Vd: 0,3 L/Kg t1/2: 2±1 h Niños Vd: 0,35 L/kg t1/2: 1,5±1 h	1.- Dosis múltiple diaria: • Valle previa a la siguiente dosis. 2.- Dosificación con ampliación de intervalo (cada 24 horas o más): • Valle: 5-30 min antes de la dosis y Pico: 30 min después de finalizar la infusión de ½ hora . • Punto intermedio: 8-12 h post-perfusión: Muy utilizado en Neonatos/Pediatría o si no se pudieran extraer valle y pico iiAnotar hora exacta de extracción!! <i>Hemodiálisis: (Idealmente 2 muestras): Inmediatamente antes y 2 horas tras finalizar la diálisis.</i>	Primera monitorización: a) <u>Dosis múltiple:</u> Monitorizar en la 3ª dosis b) <u>Ampliación de intervalo:</u> Monitorizar en la 2ª dosis Seguimiento: 1. Si niveles normales: monitorizar nuevamente a los 4 días o antes en caso de cambios significativos en situación clínica del paciente 2. Si cambios en dosificación: monitorizar en las 48 h posteriores	<u>Dosis múltiple diaria:</u> Pico: 20-35 mg/L Valle: 5-10 mg/L (< 5 mg/L) <u>Dosificación con ampliación de intervalo: (1)</u> Pico: 30-40 mg/L* 12 h post-perfusión: < 8mg/L (5-20 mg/L) (Ver anexo V) Valle: < 1 mg/L (<4 mg/L) (*): En pacientes de UCI, sospecha de infección de origen pulmonar, neutropénicos, se aceptan picos más elevados (45-60 mg/L) (<i>Inf. Urinaria: 30; Sepsis: 40</i>) (Anexo IV)
	Neonatos Vd: 0,45 L/Kg t1/2: 6±2 h Lactantes Vd: 0,4 L/Kg t1/2: 4±1 h	1.- Dosis múltiple diaria: • Valle previa a la siguiente dosis. 2.- Dosificación con ampliación de intervalo (cada 24 horas o más): • Valle: 5-30 min antes de la dosis y Pico: 30 min después de finalizar la infusión de ½ hora . • Punto intermedio: 8-12 h post-perfusión: Muy utilizado en Neonatos/Pediatría o si no se pudieran extraer valle y pico iiAnotar hora exacta de extracción!! <i>Hemodiálisis: (Idealmente 2 muestras): Inmediatamente antes y 2 horas tras finalizar la diálisis.</i>	Primera monitorización: a) <u>Dosis múltiple:</u> Monitorizar en la 3ª dosis b) <u>Ampliación de intervalo:</u> Monitorizar en la 2ª dosis Seguimiento: 1. Si niveles normales: monitorizar nuevamente a los 4 días o antes en caso de cambios significativos en situación clínica del paciente 2. Si cambios en dosificación: monitorizar en las 48 h posteriores	<u>Dosis múltiple diaria:</u> Pico: 5-10 mg/L Valle: < 2 mg/L <u>Dosificación con ampliación de intervalo: (1)</u> Pico: 13-25 mg/L 12 h post-perfusión: <3 mg/L (1,5-7 mg/L) (Ver anexo V) Valle: < 1,5 mg/L Pico: >10 mg/L* (10-15 mg/L) 12 h post-perfusión: <3 mg/L (1,5-7 mg/L) (Ver anexo V) Valle: <2 mg/L* (Si es posible <1) (*) En ITU, sospecha de sepsis sin microorg aislado: Picos entre 7-10 mg/L y valles <1 mg/L (3)
Gentamicina y Tobramicina (Límite de la técnica analítica: 0,2 mcg/mL)	Adultos Vd: 0,3 L/Kg t1/2: 2±1 h Niños Vd: 0,35 L/kg t1/2: 1,5±1 h Neonatos Vd: 0,45 L/Kg t1/2: 6±2 h Lactantes Vd: 0,4 L/Kg t1/2: 4±1 h	1.- Dosis múltiple diaria: • Valle previa a la siguiente dosis. 2.- Dosificación con ampliación de intervalo (cada 24 horas o más): • Valle: 5-30 min antes de la dosis y Pico: 30 min después de finalizar la infusión de ½ hora . • Punto intermedio: 8-12 h post-perfusión: Muy utilizado en Neonatos/Pediatría o si no se pudieran extraer valle y pico iiAnotar hora exacta de extracción!! <i>Hemodiálisis: (Idealmente 2 muestras): Inmediatamente antes y 2 horas tras finalizar la diálisis.</i>	Primera monitorización: Monitorizar valle antes de la 4ª dosis . Seguimiento: 1. Si niveles normales: monitorizar nuevamente a los 7 días o antes en caso de cambios significativos en situación clínica del paciente 2. Si cambios en dosificación: monitorizar en las 48 h posteriores	<u>Dosis múltiple diaria:</u> Pico: 5-10 mg/L Valle: < 2 mg/L <u>Dosificación con ampliación de intervalo: (1)</u> Pico: 13-25 mg/L 12 h post-perfusión: <3 mg/L (1,5-7 mg/L) (Ver anexo V) Valle: < 1,5 mg/L Pico: >10 mg/L* (10-15 mg/L) 12 h post-perfusión: <3 mg/L (1,5-7 mg/L) (Ver anexo V) Valle: <2 mg/L* (Si es posible <1) (*) En ITU, sospecha de sepsis sin microorg aislado: Picos entre 7-10 mg/L y valles <1 mg/L (3)
Vancomicina (Límite de la técnica analítica: 2 mcg/mL)	Adultos Vd: 0,62±0,15 L/Kg t1/2: 7±1,5 h Niños Vd: 0,63±0,16 L/Kg t1/2: 5,6±2,1 h Neonatos Vd: 0,47 L/Kg t1/2: 30-42 s y <1,2kg: 7,8±3h >1,2kg: 3,8±1,4h ≥42s y >2kg: 2,1±0,8 h Lactantes y RN a término Vd: 0,7 L/Kg t1/2: 4,1 h	• Valle: 5-30 min antes de la dosis • Muestra de perfusión continua: Css (Concentración en estado estacionario). Extraer muestra a cualquier hora en brazo contralateral. • Pico: (No necesaria en la práctica habitual) 2 horas después de finalizar infusión en una hora.	Primera monitorización: Monitorizar valle antes de la 4ª dosis . Seguimiento: 1. Si niveles normales: monitorizar nuevamente a los 7 días o antes en caso de cambios significativos en situación clínica del paciente 2. Si cambios en dosificación: monitorizar en las 48 h posteriores	Pico: (No recomendado generalmente obtener pico para monitorizar (20-30 mg/L)) Valle: 10-15 mg/L* (1) (*): En infecciones complicadas: (Endocarditis bacteriana, osteomielitis, meningitis y neumonía nosocomial por S. aureus) se recomiendan niveles valle de 15-20 mg/L y picos de 30-40 mg/L (Anexo IV) Css (perf cont): 15-20 mg/L** (**): En endocarditis bacteriana, osteomielitis, meningitis y neumonía nosocomial por S. aureus se recomiendan Css = 20-25 mg/L (Anexo IV)

Tabla1. Resumen de normas para obtención de muestras e intervalos terapéuticos



4. Solicitud de monitorización farmacocinética

Se remitirá al Servicio de Farmacia la hoja de consulta para la monitorización de niveles y recomendación de pauta posológica.

Los datos mínimos que debe incluir son: etiqueta identificativa del paciente, peso y talla, semana de gestación (en caso de neonatos) y médico solicitante.

Otros datos de interés: Dosis recibidas del fármaco y pauta actual.

Criterios de selección de pacientes para la monitorización

Los pacientes en los que la monitorización de niveles ha demostrado una mayor eficiencia son:

1. Pacientes de edad avanzada.
2. Pacientes pediátricos.
3. Pacientes críticos.
4. Insuficiencia renal y/o hepática.
5. Terapia simultánea con fármacos oto y/o nefrotóxicos (glicopéptidos, inmunodepresores, diuréticos a dosis altas, IECA, AINE, etc).
6. Sospecha de alteraciones cinéticas.
7. Tratamientos prolongados.
8. Quemados y/o toxicómanos.
9. Empleo de dosis superiores a las habituales.
10. Infecciones severas o en localizaciones de difícil acceso.
11. Pacientes con déficit auditivo y/o necesidad de preservar su capacidad auditiva.



5. Dosificación habitual y dosificación en insuficiencia renal en

ADULTOS



5.1 Amikacina ADULTOS

5.1.1. Dosis HABITUAL: 15-20 mg/kg/24 h

(¡Ojo! Criterios de exclusión para dosis c/24 h. VER ANEXO I)

En el caso de **pacientes obesos** se dosifica en función del peso de dosificación (PD) ($PD (Kg) = \text{Peso ideal} + 0.4 \times (\text{peso real} - \text{peso ideal})$)

Según la guía que se consulte encontramos distintos regímenes de dosificación:

1. Dosis estándar en adultos según la guía Mensa: 15-20 mg/kg/día en una o dos dosis.
2. Dosis estándar adultos según el Lexi-Comp y el Micromedex:
 - Infección bacteriana: 15 mg/kg/día repartidos cada 8-12 h
 - Infección pulmonar en fibrosis quística: 5-7.5 mg/kg/8 h
 - Meningitis: 15 mg/kg/día repartidos cada 8 h (no usar como agente único)
3. Dosis en neumonía nosocomial según el Lexi comp: 20 mg/kg/día (combinándolo con un betalactámico antipseudomonas o un carbapenem)

5.1.2. Dosificación en INSUFICIENCIA RENAL

Ver **Anexo II** para estimar el Clcr del paciente.

Ajuste de dosis según Clcr (mL/min)			
(Mensa)	(Bennet)	(Lexi-Comp)	(Micromedex)
Clcr > 60: No modificar	Clcr > 50: 60-90% de dosis (D)/12 h o 100% D/12-24 h	No modificar	- Dosis inicial: 7,5 mg/Kg cada (Creatinina sérica multiplicada por 9 horas) - Monitorizar siguientes dosis
Clcr 30-60: 9-12 mg/kg/día	Clcr 10-50: 30-70% D/12-18 h ó 100%D/24-48 h	Clcr 40-60: 5-7,5 mg/Kg/12 h	
Clcr 10-30: 4-9 mg/kg/día		Clcr 20-40: 5-7,5 mg/kg/24 h	
Clcr < 10: 5 mg/kg/48 h	20-30% D/24-48 h ó 100% D/48-72 h	Clcr < 20: Dosis inicial y monitorizar.	



5.2 Gentamicina y Tobramicina ADULTOS

5.2.1. Dosis HABITUAL: 5-7 mg/Kg/día en una o dos dosis

Dosis HABITUAL en ENDOCARDITIS: 3-5 mg/Kg/día dividida en 3 dosis en combinación con otros antimicrobianos.

(¡Ojo! Criterios de exclusión para dosis c/24 h. Ver ANEXO I)

En el caso de **pacientes obesos** se dosifica en función del peso de dosificación (**PD**) (**PD (Kg) = Peso ideal + 0.4 x (peso actual - peso ideal)**)

Según la guía que se consulte encontramos distintos regímenes de dosificación:

1. Dosis estándar en adultos según la guía Mensa: 5-7 mg/Kg/día en una o dos dosis.
2. Dosis según el Lexi comp: 4-7 mg/Kg cada 24 h. 1-2.5 mg/Kg cada 8-12 h.
3. Dosis según el Micromedex: 4-7 mg/Kg cada 24 h. 3-5 mg/Kg/día divididos en 3 o 4 dosis.

5.2.2. Dosificación en INSUFICIENCIA RENAL

Ver **Anexo II** para estimar el Clcr del paciente.

Ajuste de dosis según Clcr (mL/min)				
Mensa	Bennet	Intervalo ampliado Micromedex	Intervalo convencional Micromedex	Intervalo convencional Lexi-Comp
Clcr > 60: No modificar	Clcr > 50: 60-90% de dosis (D)/12 h o 100% D/12-24 h	Clcr > 60: D total /24 h	Clcr > 50: 60-90% de dosis (D)/12 h o 100% D/12-24 h	Clcr > 60: D (1-2,5 mg/kg)/8 h
Clcr 40-60: 5mg/kg/36 h	Clcr 10-50: 30-70% D/12 ó 100%D/24-48 h	Clcr 40-60: D total/36 h	Clcr 10-50: 30-70% D/12 ó 100%D/24-48 h	Clcr 40-60: D(1-2,5 mg/kg)/12 h
Clcr 20-40: 5mg/kg/48 h		Clcr 20-40: D total/48 h		Clcr 20-40: D(1-2,5 mg/kg)/24 h
Clcr < 20: 2mg/kg/48 h	Clcr < 10 20-30% D/24-48 h ó 100% D/48-72 h		20-30% D/24-48 h ó 100% D/48-72 h	Clcr < 20: D inicial (1-2,5 mg/kg) y monitorizar



5.3 Vancomicina ADULTOS

5.3.1. Dosis HABITUAL: 15-20 mg/kg/12 h

En **infecciones graves:** (MENINGITIS, OSTEOMIELITIS, ENDOCARDITIS, NEUMONÍAS) dosis de **15 mg/kg/8 h o 20 mg/kg/12 h** suelen ser necesarias para alcanzar las concentraciones Pico y Valle que se requieren (ver tabla I), ya que Vancomicina difunde en bajo grado a tejido pulmonar, óseo y cardíaco.

En **pacientes obesos** usar el **peso real** para calcular la dosis inicial y luego ajustar según las concentraciones plasmáticas.

Según la guía que se consulte encontramos distintos regímenes de dosificación:

1. *Dosis estándar adultos según Micromedex:*
 - Meningitis: 30-45 mg/kg/día en 2-3 dosis (no usar como único agente)
 - Endocarditis: 15 mg/kg/ 12 h ó 2 g/día repartidos cada 6-12 h (pacientes graves puede considerarse dosis de carga de 25-30 mg/kg)
 - Tratamiento frente a *S. aureus* meticilin resistente: 15-20 mg/kg/8-12 h ó 2 g/día repartidos cada 6-12 h (pacientes graves puede considerarse dosis de carga de 25-30 mg/kg)
2. *Dosis estándar en adultos según la guía Mensa: 30-50 mg/Kg/día (en general 2 g/día) en 2-4 dosis.*
3. *Dosis estándar adultos según el Lexi-Comp: 20-45 mg/Kg/día (2-3 g/día) en 2-4 dosis.*

5.3.2. Dosificación en INSUFICIENCIA RENAL:

Ver **Anexo II** para estimar el Clcr del paciente.

Ajuste de dosis según Clcr (mL/min)			
Dosis en insuficiencia renal (Mensa)	Dosis en insuficiencia renal (Bennet)	Dosis en insuficiencia renal (Micromedex)	Dosis en insuficiencia renal (Lexi-Comp)
Clcr > 80 No modificar	Clcr > 50 1 g/12-24 h	Dosis inicial: 15 mg/Kg y posteriormente según concentraciones séricas. Pacientes anúricos: 1g/7-10 días	Clcr > 60: D/8 h
Clcr 50-80 1 g/día	Clcr 10-50 1 g/24-96 h		Clcr 40-60: D/12 h
Clcr 10-50 1 g/3 días			Clcr 20-40: D/24 h
Clcr < 10: 1 g/4 días	Clcr < 10 1 g/4-7 días		Clcr < 20: D inicial y monitorizar



6. Dosificación habitual en **PEDIATRÍA-NEONATOS**



6.1 Amikacina PEDIATRÍA-NEONATOS

Dosificación habitual: (Ver tabla)

Dosis habitual	≤ 29 s			30-34 s		35 - 46 s	1 mes-12 años
	0-7 d	8-28 d	≥ 29 d	0-7 d	> 8 d	Neonatos	Lactantes-Niños
Amikacina (mg/kg /cada:)	18/48 h	15 /36 h	15 /24 h	18 /36 h	15 /24 h	15 /24 h	7,5 /12 h

La dosis debe basarse en el **peso ideal**, excepto en RN, en quienes debe basarse en el peso real, a no ser que el paciente tenga hidrocefalia.

Según la guía que se consulte encontramos distintos regímenes de dosificación:

1. Dosis según Micromedex:

- *Infeción bacteriana*
 - *Neonatos: Dosis carga 10 mg/kg seguido de 7.5 mg/kg/ cada 12 h (no exceder de 15mg/kg/día)*
 - *Lactantes y niños: 15 mg/kg/día repartidos cada 8-12 h (no exceder de 15mg/kg/día)*
- *Meningitis (no usar como único agente)*
 - *0-7 días: 15-20 mg/kg/día dividido cada 12 h*
 - *8-28 días: 30 mg/kg/día repartidos cada 8 h.*
 - *Mayor de 28 días: 20-30 mg/kg/día repartidos cada 8 h*
- *Fibrosos quística: 5-7.5 mg/kg/8 h*

2. Dosis según Lexi-Comp:

- *< 1,2 Kg: De 0 a 4 semanas: 7,5 mg/Kg/18-24 h*
- *>1,2 kg:*
 - *Edad postnatal < 7 días:*
 - *1,2 a 2 Kg :7,5 mg /Kg/12 h*
 - *2 Kg: 7,5-10 mg/Kg/12 h*
 - *Edad postnatal > 7 días:*
 - *1,2 a 2 Kg: 7,5 a 10 mg/Kg/8-12 h*
 - *> 2 Kg: 10 mg/Kg/8 h*



6.2 Gentamicina y tobramicina PEDIATRÍA-NEONATOS

Dosificación habitual: (Ver tabla)

Dosis habitual	≤ 29 s			30-34 s		35 - 46 s	1 mes-12 años
	0-7 d	8-28 d	≥ 29 d	0-7 d	>8 d	Neonatos	Lactantes-Niños
Gentamicina (mg/kg /cada:)	5/48 h	4 /36 h	4 /24 h	4,5 /36 h	4 /24 h	4 /24 h	2,5 /8 h ó 3,5/12 h
Tobramicina (mg/kg /cada:)	5/48 h	4 /36 h	4 /24 h	4,5 /36 h	4 /24 h	4 /24 h	2,5 /8 h ó 3,5/12 h

La dosis debe basarse en el **peso ideal**, excepto en RN, en quienes debe basarse en el peso real, a no ser que el paciente tenga hidrocefalia.

Según la guía que se consulte encontramos distintos regímenes de dosificación:

1. Dosis según MICROMEDEX

1.1 Gentamicina.

- *Meningitis (No usar como agente único)*
 - < 7 días: 5 mg/kg/día repartidos cada 12 h
 - > 7 días: 7,5 mg/kg/día repartidos cada 8 h
- *Sepsis*
 - < 28semanas: 2,5 mg/kg cada 24-36 h
 - 28-32 semanas: 2,5 mg/kg/18 h
 - 33-42 semanas: 2,5 mg/kg/12 h
 - RN a término > 1 semana, lactantes y niños menores de 5 años: 2,5 mg/kg cada 8 h
 - > 5 años: 2-2,5 mg/kg cada 8 h
- *Endocarditis*
 - *Estreptocócica:* 3 mg/kg/día repartidos en 1 ó 3 dosis combinada con la terapia adecuada.
 - *Estafilocócica o enterocócica:* 1 mg/kg/8 h combinada con la terapia adecuada
 - *Resto*
 - Niños: 2-2,5 mg/kg/8 h
 - Neonatos y Lactantes: 2,5 mg/kg/8 h
 - Prematuros y RN < 1 semana: 2,5 mg/kg/12 h
- *ITU:*
 - < 28 semanas: 2,5 mg/kg/24-36 h
 - 28-32 semanas: 2,5 mg/kg/18 h
 - 33-42 semanas: 2,5 mg/kg/12 h
 - RN a término mayor de 1 semana: 2,5 mg/kg/8h



Nota: Algunos autores recomiendan dosis de carga de 4mg/kg

- *Fibrosis quística: 3 mg/kg/8 h*

1.2 Tobramicina

- *Meningitis (No usar como agente único)*
 - *< 7 días: 5 mg/kg/día repartidos cada 12 h*
 - *> 7 días: 7,5 mg/kg/día repartidos cada 8 h*
- *Infección piel y tejidos blandos*
 - *< 7 días (incluyendo prematuros): 4 mg/kg/día repartidos cada 12 h*
 - *> 7 días: 6-7,5 mg/kg/día repartidos en 3 dosis.*
- *Infección abdominal*
 - *< 7 días (incluyendo prematuros): 4 mg/kg/día repartidos cada 12 h*
 - *> 7 días: 6-7,5 mg/kg/día repartidos en 3 dosis.*
- *Infección respiratoria*
 - *< 7 días (incluyendo prematuros): 4 mg/kg/día repartidos cada 12 h*
 - *> 7 días: 6-7,5 mg/kg/día repartidos en 3 dosis.*
- *Osteomielitis*
 - *< 7 días (incluyendo prematuros): 4 mg/kg/día repartidos cada 12 h*
 - *> 7 días: 6-7,5 mg/kg/día repartidos en 3 dosis.*
- *ITU*
 - *< 7 días (incluyendo prematuros): 4 mg/kg/día repartidos cada 12 h*
 - *> 7 días: 6-7,5 mg/kg/día repartidos en 3 dosis*
- *Fibrosis quística: 3 mg/kg/8 h*

2. Dosis según LEXI-COMP:

Gentamicina y Tobramicina

2.1 Dosificación convencional

- *Recién nacido prematuro < 1 kg: 3,5 mg/kg/24 h.*
- *0 a 4 semanas, < 1,2 kg: 2,5 mg/kg/18-24 h*
- *Edad postnatal < 7 días: 2,5 mg/kg/12 h*
- *Edad postnatal > 7 días:*
 - *1,2 kg a 2 kg : 2,5 mg/kg/8-12 h*
 - *> 2 kg: 2,5 mg/kg/8 h*

2.2 Dosificación intervalo extendido (en pacientes con función renal normal)

- *Recién nacido prematuro: 3,5-4 mg/kg/ 24 h*
- *Recién nacidos a término: 3,5-5 mg/kg/ 24 h*
- *Lactantes y niños < 5 años: 5-7,5 mg/kg/24 h*

2.3 Infección pulmonar en paciente con Fibrosis Quística

- *2.5-3 mg/kg/6 a 8 h*



6.3 Vancomicina PEDIATRÍA-NEONATOS

Dosificación habitual: (Ver tabla)

Vancomicina (Neonatos/ Pediatria)	10-15 mg/kg/ cada:	≤ 29 s		30-36 s		37-44 s		> 1mes vida (Hasta 12 años)
		0-14 d	> 14d	0-14 d	> 14 d	0-7 d	> 7 d	
		18 h	12 h	12 h	8 h	12 h	8 h	

La dosis debe basarse en el **peso real**.

Según la guía que se consulte encontramos distintos regímenes de dosificación:

1. Dosis según Lexi- Comp:

- *Edad postnatal < 7 días*
 - < 1200 g: 15 mg/kg/día/24 h
 - 1200 a 2000 g: 10-15 mg/kg/dosis cada 12-18 h.
- *Edad postnatal > 7 días*
 - < 1200 g: 15 mg/kg/día/24 h
 - 1200 a 2000 g: 10-15 mg/kg/dosis cada 8-12 h
 - > 2000 g: 15-20 mg/kg/dosis cada 8 h
 - Lactantes > 1 mes y niños: 40 mg/kg/día repartidos cada 6-8 h

2. Dosis según Micromedex:

- *Meningitis bacteriana (no usar como agente único)*
 - < 7 días: 20-30 mg/kg/día repartidos cada cada 8-12 h
 - 8-28 días: 30-45 mg/kg/día repartidos cada cada 6-8 h
 - > 28 días: 60 mg/kg/día repartidos cada cada 6 h
- *Endocarditis*
 - Niños: 10-15 mg/kg/6 h (max 2 g/día)
 - Neonatos y Lactantes: Dosis inicial de 15 mg/kg seguido de 10 mg/kg cada 12 h (neonatos en la primera semana de vida) ó cada 8 h (a partir de la segunda semana de vida)
- *Infección por MARS*
 - Niños: 10 mg/kg/6 h (max 2 g/día)
 - Neonatos y Lactantes: Dosis inicial 15 mg/kg seguido de 10 mg/kg cada 12 h (neonatos en la primera semana de vida) ó cada 8 h (a partir de la segunda semana de vida)



7. Recomendaciones generales a la hora de interpretar resultados en el PKS®

1) NO hacer cambios bruscos en las dosificaciones. Como norma general, no variar más de un 20% la dosis en función de los resultados estimados por el PKS. A excepción de los casos en los que el paciente esté claramente sobre o infradosificado según su peso, función renal o edad gestacional.

2) Si no se ajusta la estimación de aminoglucósidos en un paciente de UCI/URPA. Debemos hacer lo siguiente para que los cálculos basados en el Vd se ajusten más con la realidad de éstos pacientes:

2.1 Ir al menú primero del PKS (Override parameters....)

2.2 Cambiar en el primer renglón la opción que pone "No" a "Si" (esto permite cambiar los parámetros farmacocinéticos de la población inicial)

2.3 Poner como Vd = **0,4** L/kg, en vez de lo que tiene parametrizado para la población que es **0,25** L/kg

3) Interpretación de la varianza. Al estimar parámetros, antes de darle a F3 para ver cómo se han estimado los puntos introducidos, en la parte superior de la pantalla, aparece la varianza resultante de la estimación bayesiana. Cuanto más cerca de 0, mejor y por tanto más creíble será el resultado de la estimación de dosis que hagamos.

4) Pacientes en diálisis. En la parte donde se introducen las creatininas, si el paciente está en diálisis, justo antes del inicio de la diálisis, se pone la Cr del paciente, al inicio de la diálisis se pone a mano el ClCr (50 si es hemodiálisis o 25 si es hemodiaperfusión continua HDPCA), al terminar la diálisis se vuelve a poner ClCr =50 ó 25 mL/min, según corresponda y al minuto después, se introduce otra vez la Cr del paciente. Esto hay que repetirlo con cada período de diálisis que haya tenido el paciente.

5) Cambio a método de estimación no lineal. A medida que se vayan añadiendo puntos, puede ser que la estimación, siempre que dispongamos de un número considerable de determinaciones, sea más exacta mediante por el método de estimación no lineal que por bayesianos



8. ANEXOS

8.1 ANEXO I. Criterios de exclusión para dosificación según intervalo ampliado de aminoglucósidos

Criterios de exclusión para usar Intervalo extendido.

- **Embarazo**
- Grandes quemados
- Enfermedad hepática severa (Ascitis)
- Insuficiencia renal severa (Clcr <30)
- Pacientes neutropénicos (Ojo con pacientes de Hematología)
- **Endocarditis enterocócica** (Importante la GENTA c/8 h)
- Miastenia gravis
- **Ciertos pacientes de Fibrosis Quística** (Eliminadores rápidos) Monitorizar e individualizar. Actualmente existen estudios que demuestran la efectividad y seguridad del régimen de ampliación de intervalo en adultos y niños con fibrosis quística (6,7).



8.2 ANEXO II

Estimación de Aclaramiento de Creatinina

Existen distintas diferentes fórmulas para el cálculo del Clcr en adultos. De entre ellas las más usadas son la de MDRD-4 y la de Cockcroft-Gault.

Cockcroft-Gault

$ClCr = (140 - \text{edad}) \times \text{Peso} / (\text{Cr sérica (mg/dL)} \times 72)$ (Nota:
Para mujeres multiplicar x 0.85)

MDRD-4

$ClCr = 186 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742$
si mujer) $\times (1,210$ si raza negra)

Las recomendaciones de ajuste de dosis de los fármacos según Clcr, se basan en la fórmula de Cocroft-Gault.

Se debe tener en cuenta una serie de observaciones respecto al cálculo de Clcr que se enumeran a continuación:

1. Pacientes ancianos: Cr sérica puede estar falseada (más baja) debido a la disminución de la masa muscular (riesgo sobredosis).
2. Ascitis y otras causas de expansión de volumen: el Clcr puede estar aumentado con riesgo de infradosificación.
3. Pacientes obesos: utilizar peso ideal
4. Insuficiencia renal: la fórmula presupone una función renal estable; en los pacientes con anuria u oliguria estimar un Clcr de 5-8 mL/min.



A continuación se muestran unas tablas que permiten calcular, de modo aproximado, el Clcr en hombres y mujeres adultos, sin necesidad de hacer uso de las fórmulas mencionadas. Las tablas se basan en la fórmula de Cocroft-Gault y el peso y la altura habitual según el rango de edad.

Por ejemplo: Mujer de 35 años con una creatinina sérica de 1,9 mg/dL tendrá un Clcr aproximado de 43 a 48 mL/min.

Hombres (Clcr según peso ideal)							
Creatinina (mg/dL)	Edad (años)						
	20	30	40	50	60	70	80
1,3	90	82	75	67	60	52	45
1,5	78	72	65	58	52	45	39
1,7	69	63	57	52	46	40	34
1,9	61	56	51	46	41	36	31
2,1	56	51	46	42	37	32	28
2,5	47	43	39	35	31	27	23
2,9	40	37	34	30	27	24	20
3,1	38	35	31	28	25	22	19
3,5	33	31	28	25	22	19	17
4,1	28	26	28	21	19	17	14
5,1	23	21	19	17	15	13	11

Mujeres (Clcr según peso ideal)							
Creatinina (mg/dL)	Edad (años)						
	20	30	40	50	60	70	80
1,3	77	70	64	57	51	44	38
1,5	66	61	55	49	44	38	33
1,7	59	54	48	44	39	34	29
1,9	52	48	43	39	35	31	26
2,1	48	43	39	36	31	27	24
2,5	40	37	33	30	26	23	20
2,9	34	31	29	26	23	20	17
3,1	32	30	26	24	21	19	16
3,5	28	26	24	21	19	16	14
4,1	24	22	24	18	16	14	12
5,1	20	18	16	14	13	11	9

Cálculo del peso ideal.

- Metropolitan Life Insurance

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



8.3 ANEXO III

Grupos edad

Grupo	Rango de edad
RN Prematuro	<38 semanas edad gestacional
RN a término	38-42 semanas de edad gestacional
Neonatos	De 0 a 4 semanas de vida
Lactantes	De 1 mes a 2 años de edad (<i>"Infant"</i>)
Niño	De 2 a 12 años
Adolescente	De 13 a 18 años
Adulto	>18 años

8.4 ANEXO IV



Monitorización de niveles plasmáticos EN CRÍTICOS (Farmacia Hospitalaria 2008;32(2):113-23)

NIVELES PLASMÁTICOS AG EN PACIENTES CRÍTICOS

Aminoglucósidos: régimen dosificación convencional		
Antibiótico	Concentraciones séricas recomendadas	
	Infección grave	Infección con compromiso vital
Gentamicina	$C_{\min}^{SS} = 0,5-1,5 \text{ mg/l}$	$C_{\min}^{SS} = 1-2 \text{ mg/l}$
Tobramicina	$C_{\max}^{SS} = 6-8 \text{ mg/l}$	$C_{\max}^{SS} = 8-10 \text{ mg/l}$
Amikacina	$C_{\min}^{SS} = 1-4 \text{ mg/l}$	$C_{\min}^{SS} = 1-4 \text{ mg/l}$
	$C_{\max}^{SS} = 20-25 \text{ mg/l}$	$C_{\max}^{SS} = 25-30 \text{ mg/l}$

Aminoglucósidos: régimen con ampliación de intervalo	
Antibiótico	Concentraciones séricas recomendadas
Gentamicina	$C_{\min}^{SS} = < 0,5 \text{ mg/l}^*$
Tobramicina	$C_{8h}^{SS} = \text{nomograma Hartford}$
	$C_{\max}^{SS} = 15-20 \text{ mg/l}$
Amikacina	$C_{\min}^{SS} = < 1 \text{ mg/l}^*$
	$C_{8h}^{SS} = \text{nomograma Hartford}$
	$C_{\max}^{SS} = 45-60 \text{ mg/l}$

*En un alto porcentaje de pacientes (aquellos con función renal normal) las C_{\min}^{SS} pueden ser indetectables (valores inferiores al límite de detección de la técnica analítica). C_{\max} : concentración máxima; C_{\min} : concentración mínima; SS: steady state.

NIVELES PLASMÁTICOS VANCO EN PACIENTES CRÍTICOS

Tabla 6. Recomendaciones de los niveles óptimos para vancomicina dependiendo de su régimen de administración y del tipo de infección^{50,52,57,60,61}

Tipo de infección	Vancomicina	
	Perfusión continua	Régimen dosis múltiple
Infección grave		
Neumonía	$\check{C}^{SS} = 20-25 \text{ mg/l}$	$C_{\min}^{SS} = 15-20 \text{ mg/l}$
Meningitis		$C_{\max}^{SS} = 30-40 \text{ mg/l}^*$
Osteomielitis		
Infección herida/abscesos		
Bacteriemia	$\check{C}^{SS} = 15-20 \text{ mg/l}$	$C_{\min}^{SS} = 7-15 \text{ mg/l}$
		$C_{\max}^{SS} = 20-40 \text{ mg/l}^*$

*Modelo farmacocinético bicompartmental; C_{\max} : concentración máxima; C_{\min} : concentración mínima; SS: steady state.

8.5 ANEXO V



Interpretación de niveles séricos de aminoglucósidos en administración multidosis y dosis única. (Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(2):105-15)

TABLA 6. Dosis de carga y mantenimiento y niveles séricos terapéuticos de aminoglucósidos en administración multidosis, en sujetos con función renal normal

Fármaco	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantenimiento (mg/kg)	Niveles séricos deseables			
			Riesgo bajo		Riesgo alto*	
			Pico (µg/ml)	Valle (µg/ml)	Pico (µg/ml)	Valle (µg/ml)
Gentamicina	2	1,7 / 8 h	6-8	0,5-1	8-10	1-2
Tobramicina	2	1,7 / 8 h	6-8	0,5-1	8-10	1-2
Netilmicina	2	2 / 8 h	6-8	0,5-1	8-10	1-2
Amikacina	7,5	7,5 / 12 h	20-25	1-4	25-30	4-8

*Incluye pacientes críticos, inmunodeficientes o con infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.
En caso de obesidad (> 30% del peso corporal ideal [PCI]) el peso para la dosificación se calculará con la siguiente fórmula: PCI + 0,4 (peso corporal real-PCI).
Datos tomados de Gilbert, 2000⁵ y Lortholary et al, 1995⁴².

TABLA 7. Dosificación y niveles séricos deseables con la administración en monodosis de aminoglucósidos en sujetos con función renal normal

	Dosis (mg/kg)	ClCr (ml/min)	Nivel sérico estimado**				
			1 h	12 h	18 h	24 h	
Gentamicina	5 (7)*	100	20 (28)	1,0 (1,4)	< 1	< 1	
			90	20 (28)	2,0 (2,3)	< 1	< 1
			80	20 (28)	2,5 (2,9)	< 1	< 1
Tobramicina	5 (7)*	100	20 (28)	1,0 (1,4)	< 1	< 1	
			90	20 (28)	2,0 (2,3)	< 1	< 1
			80	20 (28)	2,5 (2,9)	< 1	< 1
Netilmicina	6	90	26	2	< 1	< 1	
Amikacina	15	90	60	6	< 1	< 1	

*La dosis de 7 mg/kg se recomienda para pacientes con un volumen de distribución elevado.

**Entre paréntesis se indica el nivel sérico correspondiente a la dosis de 7 mg/kg.

Datos adaptados de Gilbert, 2000⁵.

TABLA 8. Valores para monitorización de niveles séricos de aminoglucósidos con la administración en monodosis*

Aminoglucósido	Nivel sérico para dosificar (µg/ml)				
	Cada 24 h	Cada 36 h	Cada 48 h	Para pasar a multidosis	Nivel valle esperado antes de la próxima dosis
Gentamicina	< 3	3 - 5	5 - 7	> 7	< 0,5 - 1
Tobramicina	< 3	3 - 5	5 - 7	> 7	< 0,5 - 1
Netilmicina	< 3	3 - 5	5 - 7	> 7	< 0,5 - 1
Amikacina	< 8	9 - 15	16 - 26	> 26	< 5

*Determinar el nivel sérico (µg/ml) 12 h tras el comienzo de la perfusión intravenosa de aminoglucósido (esta debe durar unos 60 min) y ajustar entonces el intervalo de dosificación de acuerdo con los resultados del nivel sérico. Ejemplo: si el nivel sérico de gentamicina es de 4 µg/ml, hay que cambiar la dosificación a cada 36 h; si el nivel es 2 µg/ml, mantener la dosificación cada 24 h; si el nivel es 8 µg/ml, hay que cambiar a la administración en multidosis.

Datos adaptados de Freeman, 1997⁷, y Nicolau, 1995⁴⁴.



9. Bibliografía:

1. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. Grupo de Estudio de Infección en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC). Farmacia Hospitalaria. 2008; 32(2)
2. Sherwin et al. Individualised dosing of amikacin in neonates: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. European Journal Clinical Pharmacology 2009 Jul;65(7):705-13
3. Begg et al. Eight years' experience of an extended-interval dosing protocol for gentamicin in neonates. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2009 63, 1043–1049
4. Ribak et al. 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
5. Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(2):105-15
6. Prescott et al. Extended-Interval Once-Daily Dosing of Aminoglycosides in Adult and Pediatric Patients with Cystic Fibrosis. Pharmacotherapy 2010;30(1)
7. William a et al. Extended-Interval Once-Daily Dosing of Aminoglycosides in Adult and Pediatric Patients with Cystic Fibrosis Pharmacotherapy 2010; 30(1):95–108