

> FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LOS ANTIMICROBIANOS

Autores: Dra. Leonor Periañez, Dr. Bernardí Barceló

Principales índices farmacocinéticos empleados para aminoglucósidos y vancomicina

VALLE o C_{mín}	Los niveles valle se obtienen en los 5-30 minutos previos a la administración de la dosis del fármaco.
PICO o C_{máx}	El horario para la obtención del nivel pico, dependerá del fármaco a monitorizar y de la vía. En el caso de los aminoglucósidos administrar en 30 min y extraer a los 30 min tras finalizar la infusión.
Concentración en estado estacionario o C_{ss}	Suele obtenerse tras 5-7 semividas del fármaco.

Índices PK/PD en distintos grupos de fármacos

Fármaco	PK/PD
Amikacina	C _{mín} : informa de la eliminación (frecuencia). C _{max} : informa de la eficacia (dosis); imprescindible para ajustar.
Gentamicina Tobramicina	C _{mín} : informa de la eliminación (frecuencia). C _{max} : informa de la eficacia (dosis); imprescindible para ajustar. Se ha observado una relación entre C _{máx} /CMI superior a 10-12 se asocia a respuesta clínica satisfactoria.
Vancomicina	CMI vancomicina > 1,5: recomendar cambio antibiótico. C _{mín} : eficacia y toxicidad; imprescindible para ajuste. C _{max} : no se recomienda determinarlo de rutina. Se recomienda mantener siempre niveles > 10 mg/L para evitar el desarrollo de resistencias. Se ha observado una relación entre AUC/CMI superior a 400 se asocia a respuesta clínica satisfactoria.

Crterios para monitorización

- Pacientes críticos.
- Previsión duración de tratamiento >5 días.
- Función renal inestable: insuficiencia renal, diálisis.
- Pacientes > 65 años.
- Indicaciones graves cuyo nivel objetivo se encuentre en márgenes altos.
- Tratamiento de microorganismos multirresistentes.
- Riesgo de nefrotoxicidad (deshidratación, tratamiento concomitante con cefalosporinas o fármacos nefrotóxicos (vancomicina, ciclosporina, tacrolimus, cisplatino, carbopaltino, ifosfamida, metotrexate, colistina, anfotericina B, foscarnet, pentamidina, medios de contraste, diuréticos asa altas dosis, antiinflamatorios no esteroideos).
- Control de concentraciones tras modificación de la posología.
- Interacciones.
- Sospecha de toxicidad o intradosificación.

Normas para la obtención de muestras:

- Extraer muestra en brazo contralateral de la administración.
- Evitar hemólisis.
- Apuntar hora de extracción de muestra.
- Envío de muestras: mediante celador o tubo neumático.

Principio activo	Muestra biológica/Tubo	Tiempo de muestreo
Amikacina	Rojo (suero)	Pico: 30 min después de finalizar la infusión.
Gentamicina		Valle: 5-30 min antes de la dosis.
Tobramicina		Concentración punto intermedio: 8 ó 10h después de finalizar la infusión.
Vancomicina		Valle: 5-30 min antes de la dosis.

Recomendaciones monitorización farmacocinética vancomicina y aminoglucósidos en pacientes hospitalizados

Fármaco	Pauta	Margen terapéutico	Tiempo de muestreo	Seguimiento
AMIKACINA	Convencional 7.5 mg/Kg/12h	Pico: 20-30 mcg/L Valle: 1-4 mcg/L infección moderada. 4-8 mcg/L infección grave.	La primera monitorización se realizará tras la 2ª dosis, a los 30 minutos de finalizar la infusión IV (pico) y justo antes de la siguiente dosis (valle) En caso de administración por vía IM el pico se determina a los 60 min de finalizar la administración En insuficiencia renal tras la 2ª dosis	Si niveles normales: monitorizar nuevamente a los 3-5 días o antes en caso de cambios significativos en situación clínica del paciente
	Dosis única diaria 15 mg/kg/24h	Pico:30-40mcg/mL En pacientes con sospecha de infección de origen pulmonar, neutropénicos, se aceptan picos más elevados (45-60 mcg/mL) En el caso de ITUs son suficientes niveles Cmax inferiores ya que la amikacina se excreta en orina y allí se concentra C ₈ : Consultar normograma aminoglucósidos. Cmin < 2 mcg/mL	La primera monitorización se realizará a las 8h del inicio de la administración de la dosis Puede determinarse tras la 2ª dosis	Si cambios en dosificación: monitorizar en las 24-48h posteriores

Fármaco	Pauta	Margen terapéutico	Tiempo de muestreo	Seguimiento
GENTAMICINA Y TOBRAMICINA	Convencional 1.7 mg/Kg/8h	Pico: 3-5 mcg/mL Valle: < 1 mcg/mL	La primera monitorización se realizará tras la 3ª dosis, a los 30 minutos de finalizar la infusión IV (pico) y justo antes de la siguiente dosis (valle) En caso de administración por vía IM el pico se determina a los 60 min de finalizar la administración En insuficiencia renal tras la 2ª dosis	Si niveles normales: monitorizar nuevamente a los 3-5 días o antes en caso de cambios significativos en situación clínica del paciente Si cambios en dosificación: monitorizar en las 24-48h posteriores
	Dosis única diaria 5-7 mg/kg/24h	Pico: 15-25 mcg/mL Valle: < 1-2 mcg/mL C ₈ : Consultar normograma aminoglu- cósidos	La primera monitorización se realizará a las 8h del inicio de la administración de la dosis (C _p) Puede determinarse tras la 2ª dosis (pico)	
VANCOMICINA	15 mg/kg/12h Utilizar peso real	Valle: 15-20mcg/mL Infecciones complicadas: Neumonías Bacteriemia Meningitis Endocarditis Osteomielitis Valle: 10-15mcg/mL Otras infecciones	Monitorizar antes de la 4ª dosis.	Si niveles normales: monitorizar nuevamente a los 7 días o antes en caso de cambios significativos en situación clínica del paciente Se repetirá la monitorización ante cualquier modificación de dosis, tras tres administraciones de la nueva posología (30 min antes de la 4ª administración tras el cambio).

Se recomienda utilizar los aminoglu-
cosidos en dosificación convencional en endocarditis por *Staphylococcus spp* y *Enterococcus spp*

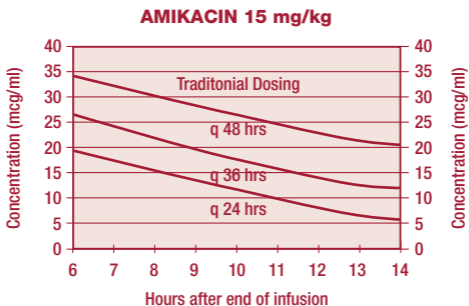
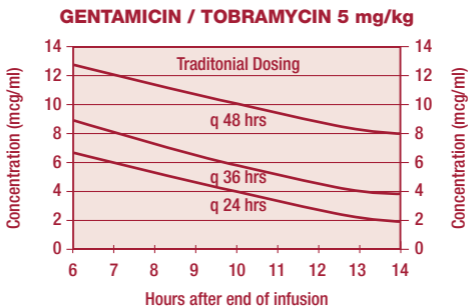
Recomendaciones monitorización farmacocinética vancomicina y aminoglucósidos en pacientes críticos (UCI)

Fármaco	Pauta	Margen terapéutico	Tiempo de muestreo	Seguimiento
AMIKACINA	Amikacina: 15 mg/Kg/día (peso total) en dosis única diaria	Infección grave: (Neumonía por Gram negativos, Bacteriemias, Osteomielitis, Shock séptico, Infecciones SNC, CMI altas. Incluye pacientes críticos, inmunodeficientes o con infecciones causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	La primera monitorización se realizará a los 30 minutos de finalizar la infusión IV (pico) en la 2ª dosis y a las 8h del inicio de la administración de la dosis (C_p)	Si niveles normales: monitorizar nuevamente a los 3-5 días o antes en caso de cambios significativos en situación clínica del paciente
	Neumonía asociada a ventilación mecánica: 20 mg/Kg/día	Valle < 1- mcg/mL	En pacientes con alteraciones del Vd (obesos, alteraciones del grado de hidratación, ascitis...) se recomienda determinar Pico y Valle	
	Obesidad mórbida: dosificar con PA: Dosis 5-7 mg/Kg PA/día PA= PI + 0.4 x (PT-PI) PA: Peso ajustado, PI: Peso ideal, PT: Peso total	C_8 = normograma Hartford Pico=50-60mcg/mL	Infección moderada: (Intraabdominal Piel y partes blandas Urinarias)	
		Valle < 1-2 mcg/mL C_8 = normograma Hartford Pico = 40-50mcg/mL (45-50 mcg/mL en pacientes neutropénicos)	En un alto porcentaje de pacientes (aquéllos con función renal normal) las C_{min} pueden ser indetectables (valores inferiores al límite de detección de la técnica analítica)	Si cambios en dosificación: monitorizar en las 24-48 h posteriores

Fármaco	Pauta	Margen terapéutico	Tiempo de muestreo	Seguimiento
GENTAMICINA Y TOBRAMICINA	<p>Gentamicina/ Tobramicina 5-7 mg/Kg/día (peso total) en dosis única diaria</p> <p>Infecciones respiratorias en fibrosis quística: 10-12 mg/Kg/día</p> <p>Obesos: dosificar con PA (c=0.4). Dosis 5-7 mg/Kg PA/día. PA= PI + 0.4 x (PT-PI) PA: Peso ajustado, PI: Peso ideal, PT: Peso total</p> <p>Infecciones urinarias (sepsis): 5 mg/Kg/día</p> <p>La dosis de 7mg/kg se recomienda para pacientes con un Vd elevado (ascitis, obesidad, pancreatitis, quemados...)</p>	<p>Régimen de dosificación fraccionada cada 8h/12h: endocarditis Valle= 1-2 mcg/mL Pico= 8-10 mcg/mL</p> <p>Régimen de dosificación dosis única diaria cada 24h: Infección moderada: (intraabdominal, piel y partes blandas, urinarias) Valle < 0,5 mcg/mL C_s = normograma Hartford Pico= 15-20 mcg/mL</p> <p>Infección grave: (neumonía por Gram negativos, bacteriemias, shock séptico, osteomielitis, SNC, CMI altas) Valle < 0,5 mcg/mL C_s = normograma Hartford Pico= 20-24 mcg/mL</p> <p>En un alto porcentaje de pacientes (aquellos con función renal normal) las C_{min} pueden ser indetectables (valores inferiores al límite de detección de la técnica analítica)</p>	<p>La primera monitorización se realizará a los 30 minutos de finalizar la infusión IV (Pico) en la 2ª dosis y a las 8h del inicio de la administración de la dosis (C_s).</p> <p>En pacientes con alteraciones del Vd (obesos, alteraciones del grado de hidratación, ascitis...) se recomienda determinar Pico y Valle</p>	<p>Si niveles normales: monitorizar nuevamente a los 3-5 días o antes en caso de cambios significativos en situación clínica del paciente</p> <p>Si cambios en dosificación: monitorizar en las 24-48 h posteriores</p>
VANCOMICINA	<p>Vancomicina: 15-20 mg/kg peso total real (incluyendo pacientes obesos)</p> <p>Valorar dosis carga inicial de 25-30 mg/Kg de peso total en infecciones graves</p> <p>Si se trata de una infección por <i>S. aureus</i> con CMI > 1,5 mg/dl no se recomienda el tratamiento con Vancomicina por imposibilidad de conseguir niveles terapéuticos sin toxicidad grave para el paciente.</p>	<p>Dosis múltiples (c6-c12h): (bacteriemia, neumonía, meningitis, abscesos) Valle: 15-20mcg/mL</p> <p>Osteomielitis Endocarditis: Valle: 20-25mcg/mL</p> <p>Perfusión continua: Bacteriemia: C_{ss}: 15-20mcg/mL Neumonía, Meningitis, Abscesos Osteomielitis, Endocarditis: C_{ss}: 20-25mcg/mL</p>	<p>Monitorizar antes de la 4ª dosis</p>	<p>Monitorizar en las 24-48 h posteriores</p>

Vd: volumen de distribución. Se recomienda utilizar los aminoglicosidos en dosificación convencional en endocarditis por *Staphylococcus spp* y *Enterococcus spp*

Ajuste de aminoglucósidos en dosis de intervalo extendido



Nicolau PD. Aac 1995;39:650-655. Hartford Hospital Nomograma.
(from Barnes-Jewish Hospital. Washington University Medical Center website)