

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE ANTIBIÓTICOS

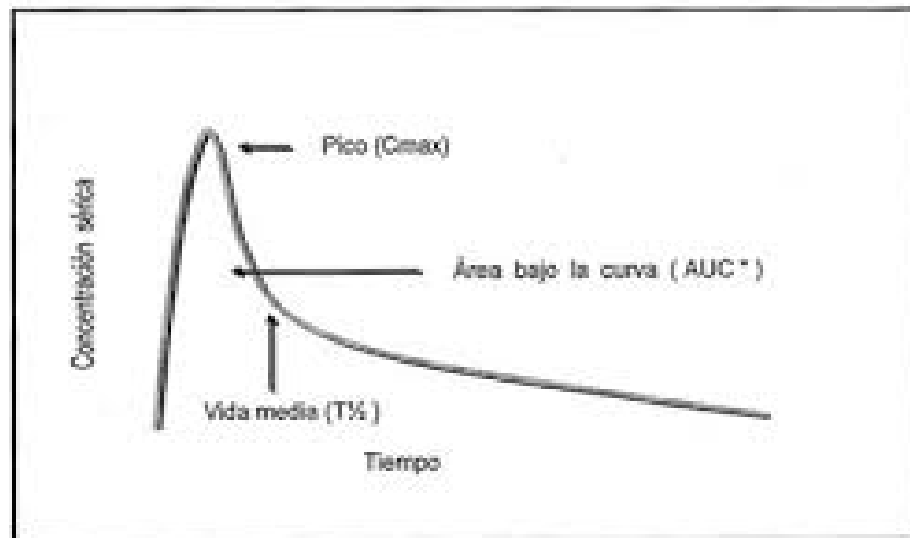
¿POR QUÉ Y CUANDO HACERLA?



Alejandro López Carrasco, R3 Farmacia Hospitalaria
Isabel Valero García, R3 Microbiología y Parasitología Clínica

¿En qué consiste la monitorización de Fármacos?

Medir concentraciones de un fármaco específico en suero a distintos tiempos para conocer su comportamiento farmacocinético.



¿Por qué hacer monitorización farmacocinética?

OBJETIVO GENERAL: “Lograr la mayor eficacia terapéutica con la menor toxicidad”

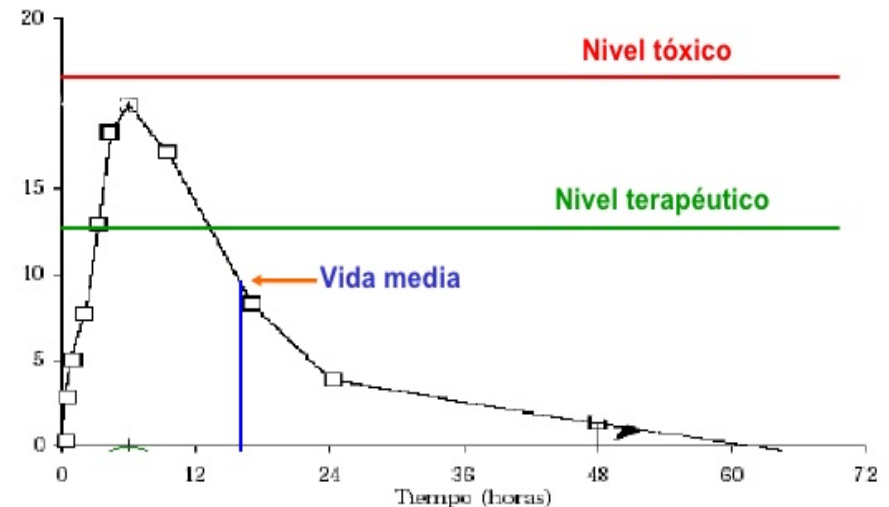
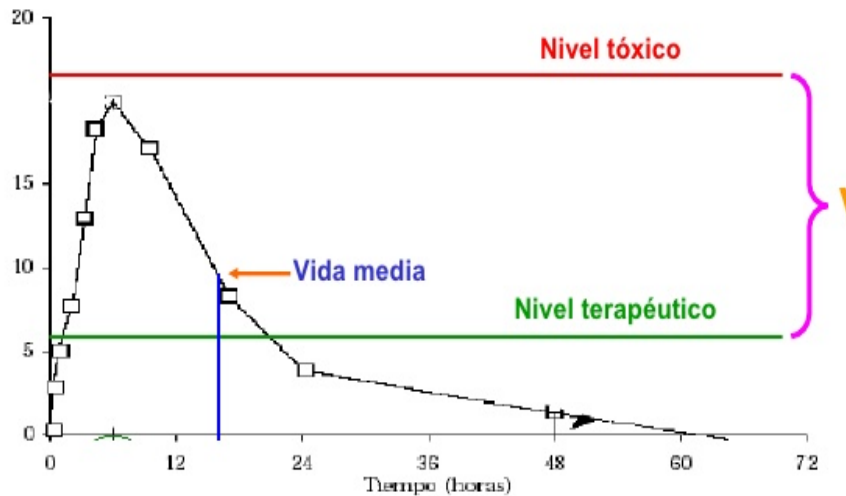
OPTIMIZACIÓN

¿Qué fármacos?

- ▶ Intervalo terapéutico estrecho
- ▶ Relación dosis-concentración muy variable (PK)
- ▶ Buena correlación entre las concentraciones en suero y el efecto terapéutico o tóxico (PD)
- ▶ Existencia de técnica analítica

Intervalo o margen terapéutico

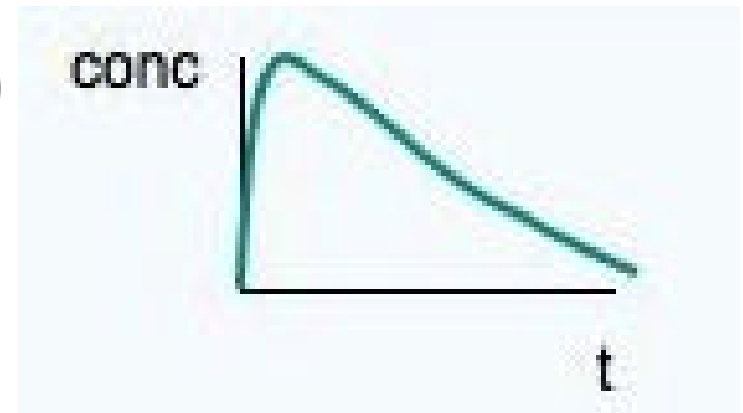
“Margen de concentraciones asociado a una mayor probabilidad de respuesta terapéutica con mínima incidencia de efectos adversos en un porcentaje elevado de pacientes”



Definiciones

- ▶ **Farmacocinética (PK)**: es el estudio de los diferentes procesos biológicos que afectan a la disolución, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.

- aclaramiento plasmático de fármaco (CL)
- volumen de distribución (Vd)
- área bajo la curva - tiempo (AUC)
- biodisponibilidad (F)

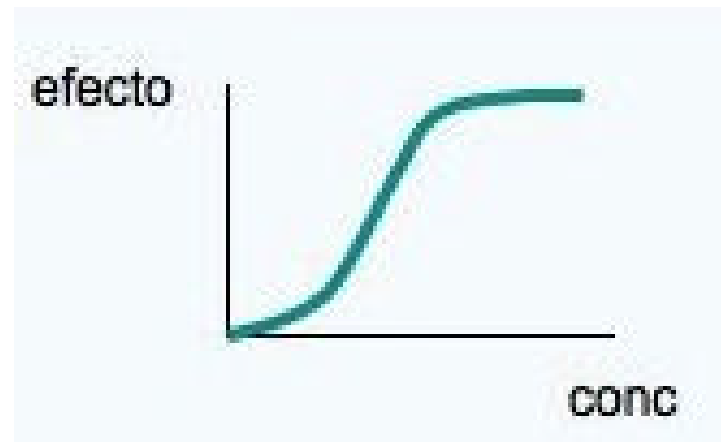


Definiciones

- ▶ **Farmacodinamia (PD)**: es el estudio de los efectos biológicos resultantes de la interacción entre fármacos y sistemas biológicos.

-Eficacia terapéutica

- Toxicidad



¿Qué antibióticos monitorizamos?

AMINOGLUCÓSIDOS

- AMIKACINA
- GENTAMICINA
- TOBRAMICINA



GLICOPÉPTIDOS

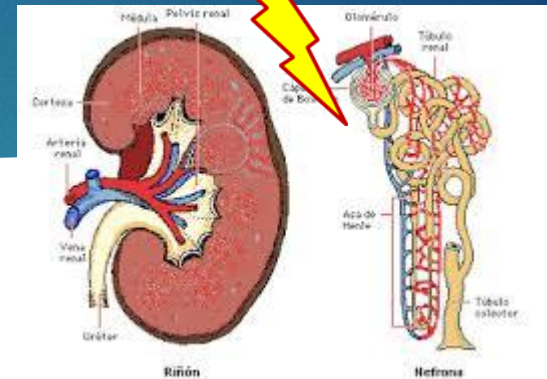
- VANCOMICINA



Toxicidad

► NEFROTOXICIDAD:

- Insuficiencia renal no oligúrica
- Se correlaciona con:
 - * Dosis
 - * Duración tto
 - * Edad
 - * Hipovolemia
 - * Hipotensión
 - * Nefropatía previa
- Frecuencia de administración para AG (mejor dosis única)
- Se potencia con otros nefrotóxicos
- Suele ser reversible (regeneración celular)



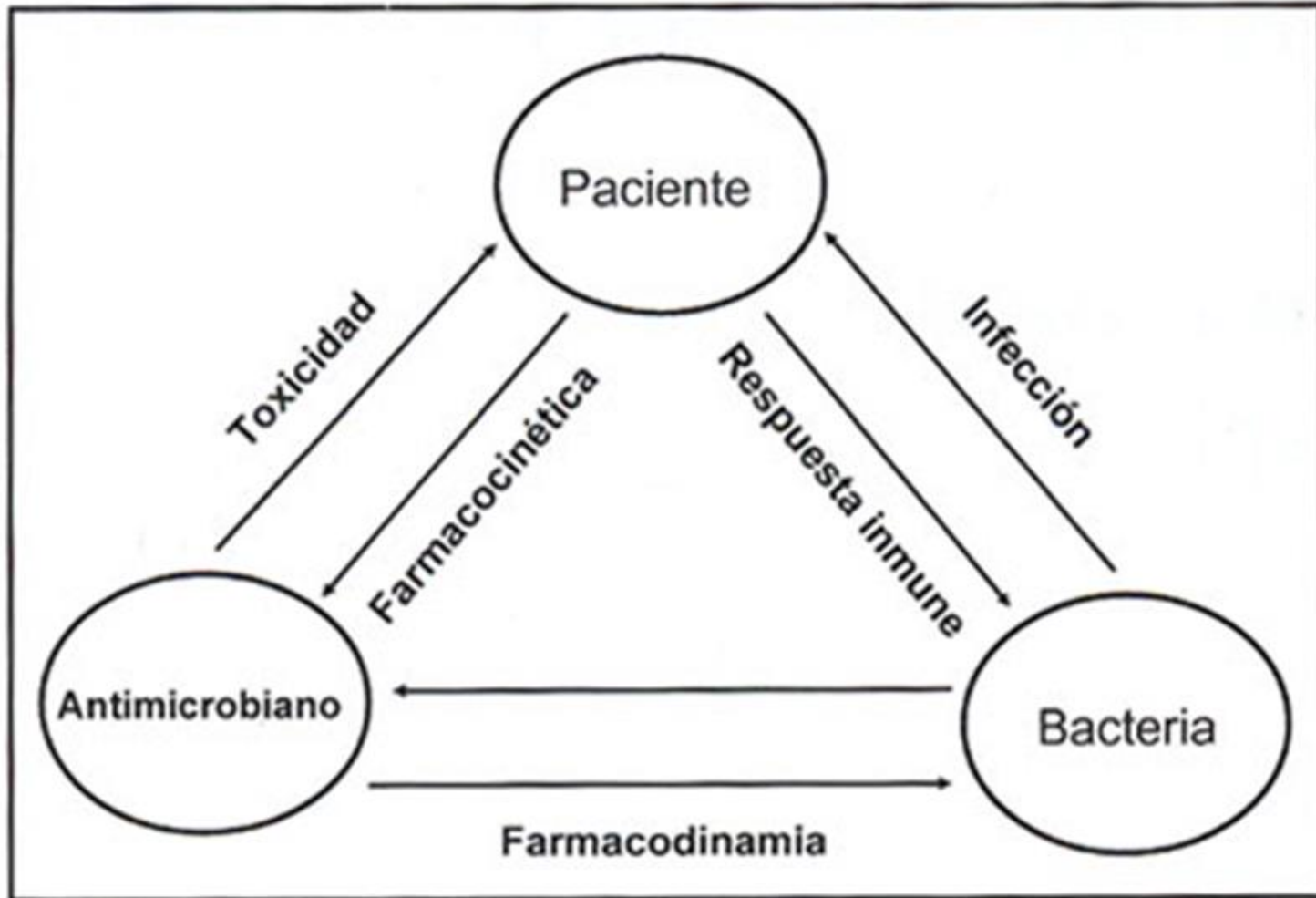
Toxicidad

▶ OTOTOXICIDAD:

- Vestibular o coclear
- Suele ser irreversible (por destrucción de células)
- Se potencia con furosemida y otros fármacos ototóxicos
- Se asocia a:
 - * Dosis elevadas
 - * Ttos. prolongados
 - * Fiebre
 - * Bacteriemia
 - * Deshidratación



En antibióticos



En antibióticos

Optimización del tratamiento mediante modelos PK/PD: combinación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos

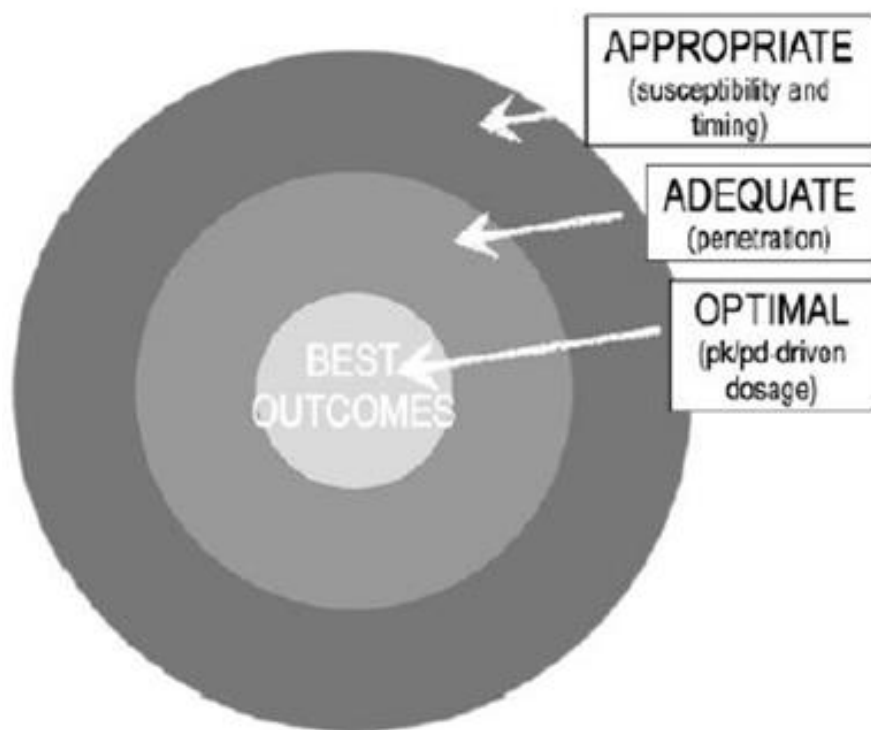
El principal parámetro PD de efectividad es la **CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA**

The text 'CMI' is centered within an orange oval shape.

CMI

MODELOS PK/PD IMPORTANCIA DE LA CMI

Optimización en la prescripción de antibióticos



- ▶ Apropiado:
 - ▶ susceptibilidad in vitro
 - ▶ terapia temprana
- ▶ Adecuada: relacionada con la penetración al sitio de la infección
- ▶ Óptima: optimización mediante modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Estudios clínicos observacionales encuentran asociación entre parámetros PK/PD y respuesta clínica o microbiológica

| Referencia | Ambito | Antibiótico(s) | Parámetro PK/PD o estrategia | Observación |
|---|--|------------------------------|------------------------------|--|
| Moore RD et al. J Infect Dis 1987; 155: 93-9 | Infecciones por gramnegativos | Aminoglucósidos | C_{max}/CMI | Correlación significativa con la respuesta clínica |
| Forrest A et al. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073-81 | Infecciones moderadas-graves (sobre todo respiratorias) | Ciprofloxacino | AUC_{24h}/CMI | Asociación significativa con la erradicación bacteriana |
| Thomas JK et al. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:521-7 | Infecciones respiratorias | Varios | AUC_{24h}/CMI | Asociación significativa con el desarrollo de resistencia |
| Preston SL et al. JAMA 1998; 279:125-9 | Infecciones respiratorias y cutáneas | Levofloxacino | C_{max}/CMI | Asociación significativa con la respuesta clínica y microbiológica |
| Zelenitsky SA et al. Antimicrobial Agents chemother 2003; 52:668-74 | Bacteriemia por <i>P.aeruginosa</i> | Aminoglucósidos y quinolonas | C_{max}/CMI | Asociación significativa con la respuesta clínica |
| Rayner CR et al. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 1411-23 | Bacteriemia, infecciones respiratorias y de piel y tejidos blandos | Linezolid | AUC_{24h}/CMI y $T > CMI$ | Asociación significativa con la respuesta clínica y erradicación microbiológica |
| Moise-Broder PA et al. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 925-42 | Infecciones respiratorias | Vancomicina | AUC_{24h}/CMI | Asociación significativa con la respuesta clínica y la erradicación microbiológica |
| Drusano GL et al. J Infect Dis 2004; 189:1590-7 | Neumonía nosocomial | Levofloxacino | AUC_{24h}/CMI | Asociación significativa con el desarrollo de resistencia |
| Lorente L et al. Ann Pharmacother 2006; 40:219-23 | Neumonía nosocomial por gramnegativos | Meropenem | Infusión continua | Mejores resultados que con infusión intermitente |
| Lorente L et al. Clin Ther 2007; 29: 2433-9 | Neumonía nosocomial por gramnegativos | Ceftazidima | Infusión continua | Mejores resultados que con infusión intermitente |
| McKinnon PS et al. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 345-51 | Bacteriemia y sepsis | Ceftazidima y cefepime | AUC_{24h}/CMI y $T > CMI$ | Asociación significativa con la curación clínica y la erradicación bacteriana |
| Lorente L et al. Int J Antimicrob Agents 2009; 33: 464-8 | Neumonía nosocomial | Piperacilina-tazobactam | Infusión continua | Mejores resultados que con infusión intermitente si la CMI era 8 ó 16 mg/L. |
| Zelenitsky SA et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1725-32 | Bacteriemia por enterobacterias | Ciprofloxacino | AUC_{24h}/CMI | Asociación significativa con la respuesta clínica |
| Kullar R et al. Clinical Infectious Diseases 2011; 52: 975-81 | Bacteriemia por SARM | Vancomicina | AUC_{24h}/CMI | Asociación con respuesta clínica |

1) Características farmacocinéticas asociadas a características físico-químicas

16

HIDRÓFILOS

B-LACTÁMICOS: Penicilinas, cefalosporinas, carbapenms. monobactams

GLICOPEPTIDOS: Vancomina

AMINOGLUCÓSIDOS: Genta, Tobra y Amikacina

Vd limitado

No difusión pasiva atravesando mb plasmática

Inactivos contra patógenos intracelulares

Eliminación renal

LIPÓFILOS

MACRÓLIDOS

FLUORQUINOLONAS

TETRACICLINAS

CLORAMFENICOL

RIFAMPICINA

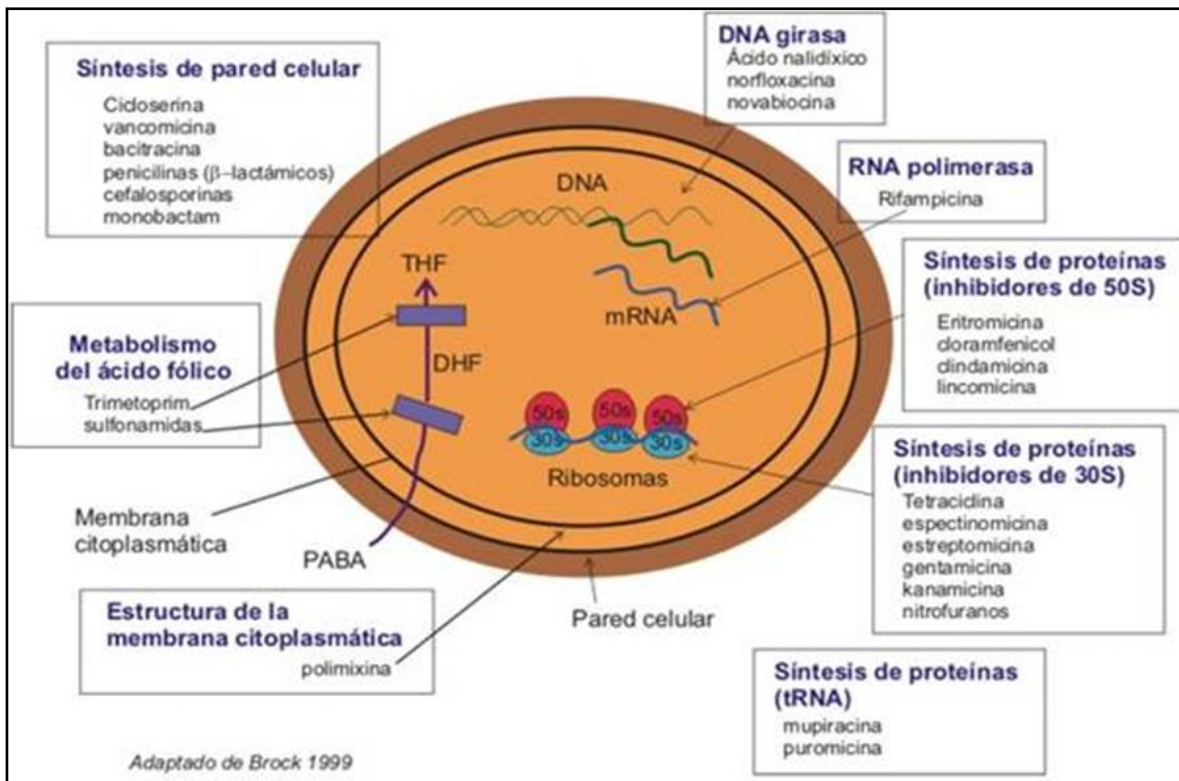
Amplio Vd

Difunden libremente atravesando mb plasmática eucariota

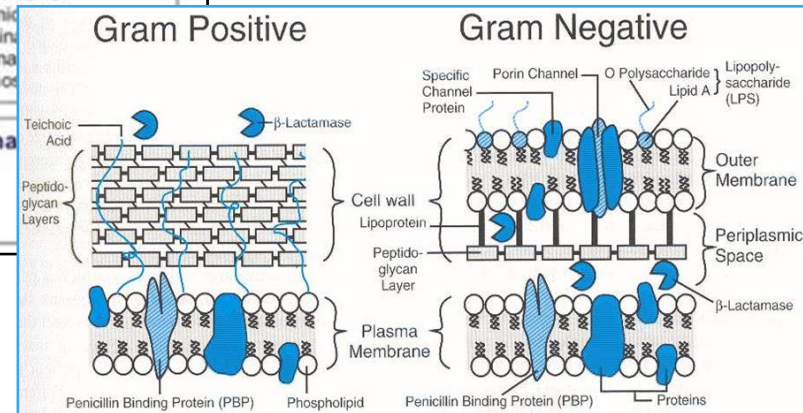
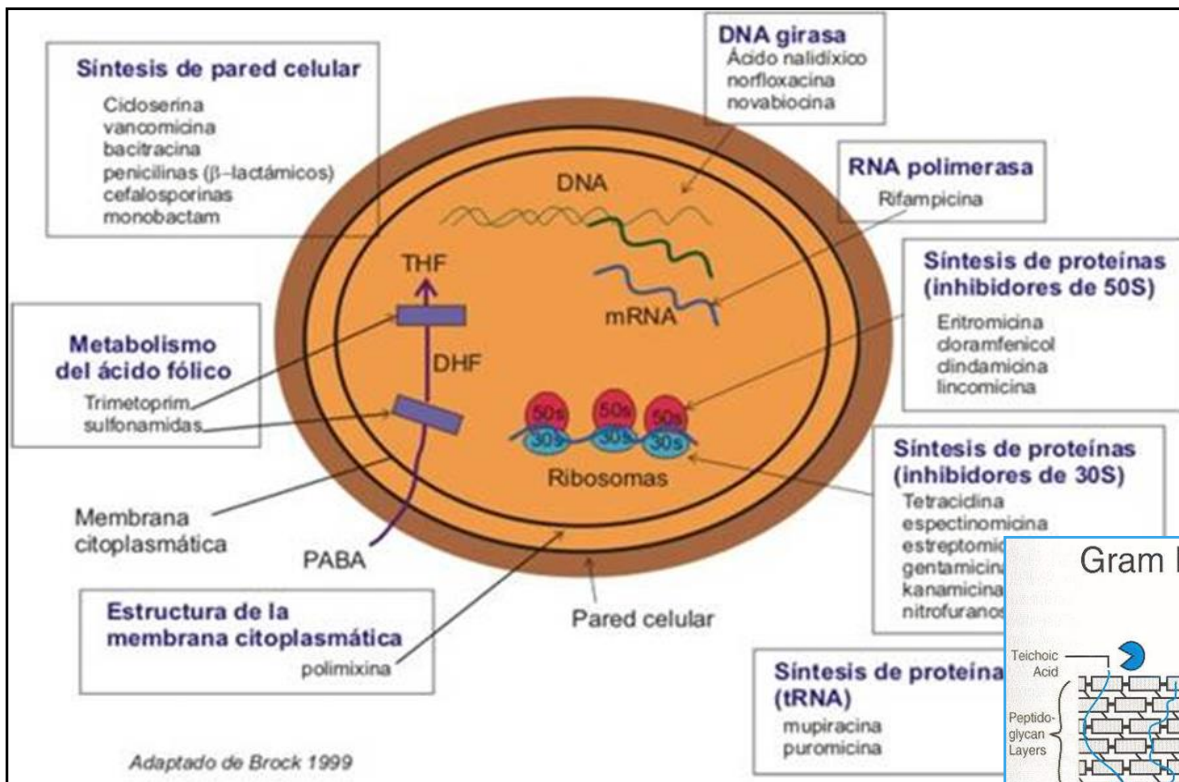
Activos frente patógenos intracelulares

Metabolismo hepático

2) Características farmacodinámicas asociadas a mecanismos de acción y efectos bioquímicos-fisiológicos



2) Características farmacodinámicas asociadas a mecanismos de acción y efectos bioquímicos-fisiológicos



MODELOS PK/PD

19

PK

+

PD

=

Modelos PK/PD

Concentraciones
(C_{ss} , C_{max})

(ABC)_{24h}

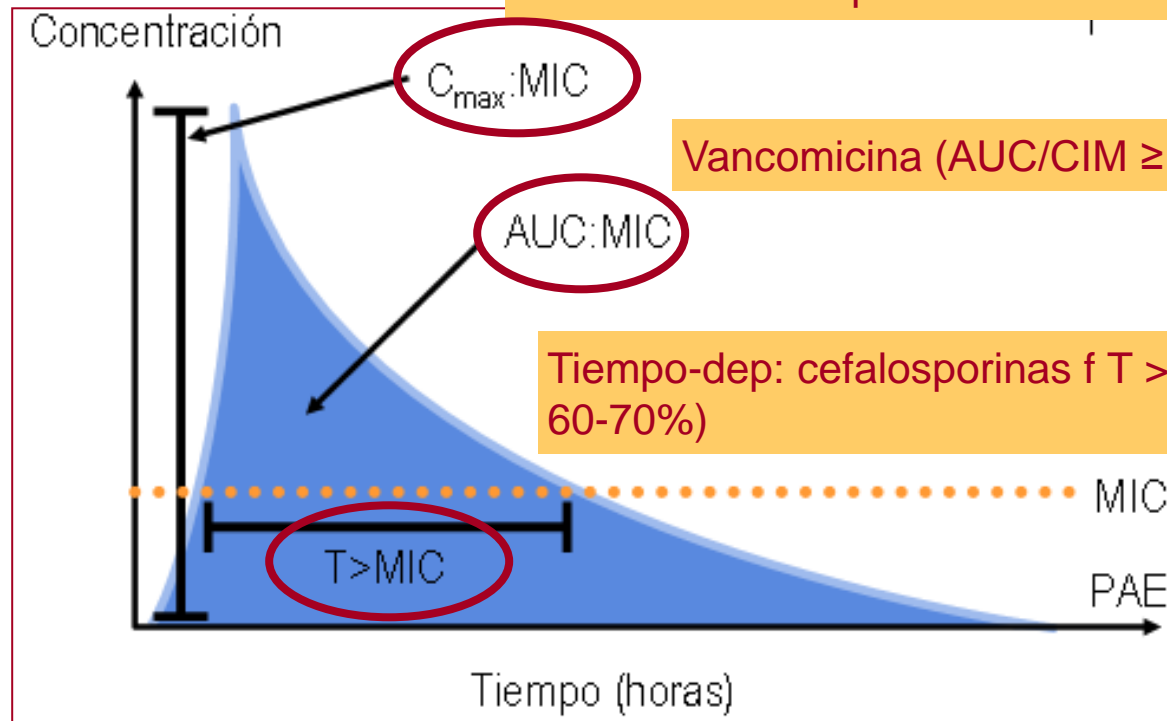
+

CIM

Concentración-dep: AMG $C_{max}/C_{MI} > 10-12$

Vancomicina ($AUC/CIM \geq 400$)

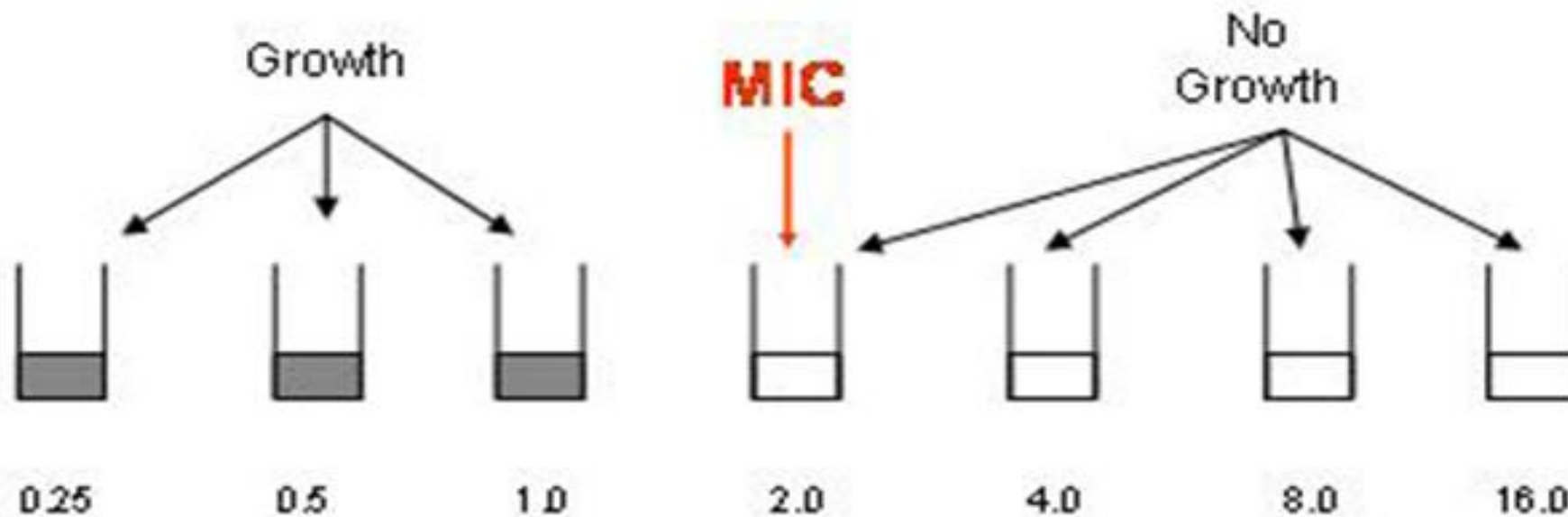
Tiempo-dep: cefalosporinas f $T > CMI > 60-70\%$



- AUC: área bajo la curva
- $C_{sérica}$ vs tiempo
- $C_{máx}$: pico;
- C_{min} : valle;
- CMI: concentración mínima inhibitoria
- $T > MIC$: tiempo en que $C_p > CIM$

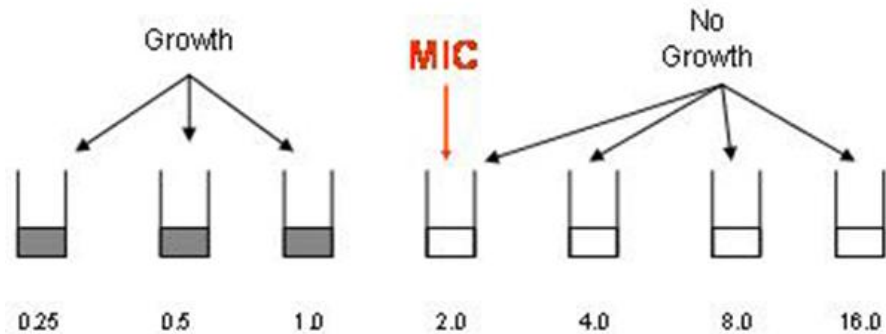
Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)

Serial Dilution Susceptibility Testing

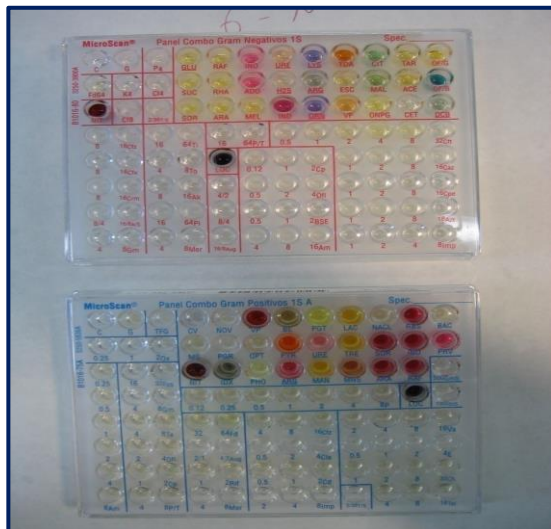


Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)

Serial Dilution Susceptibility Testing



MICRODILUCIÓN EN CALDO

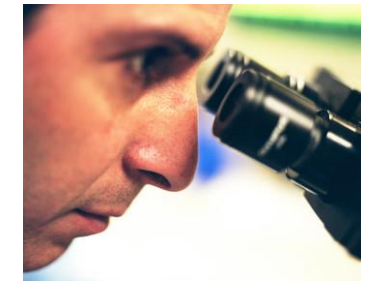


TIRAS DE GRADIENTE



Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)

22



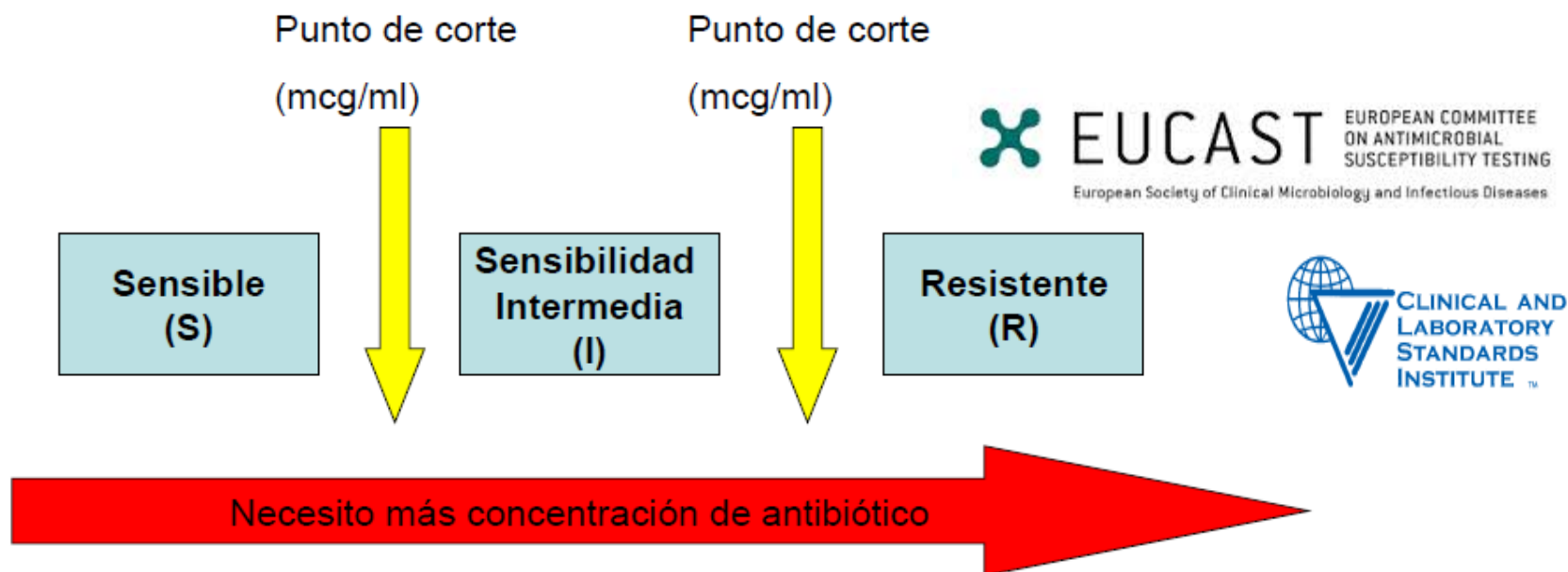
18-24h



18-24h



PUNTOS DE CORTE



- El factor más importante para definir las categorías es la concentración que alcanza un antibiótico en el plasma.
- * Exclusivas fármaco / microorganismo
- * No son comparables entre distintos microorganismos ni entre antibióticos

Informes de Microbiología

24

Muestra: Orina Micción espontánea

BACTERIOLOGIA

Cultivo Aerobio

Intranet

--- E. coli (MIC1)

Se aislan >100.000 UFC/ml

| | MIC1 | CMI |
|-----------------|------|--------|
| Amoxi/Clav. | I | 16/8 |
| Ampicilina | R | >16 |
| Cefotaxima | S | <=1 |
| Cefuroxima | I | 16 |
| Ciprofloxacina | R | >2 |
| Cotrimoxazol | S | <=2/38 |
| Fosfomicina | S | <=32 |
| Gentamicina | S | <=2 |
| Nitrofurantoina | R | >64 |
| Norfloxacina | R | >1 |
| Tobramicina | S | <=2 |

Diferencias en la interpretación de la CMI para bacterias del mismo género

| Test/Report Group | Antimicrobial Agent | Disk Content | Zone Diameter Interpretive Criteria (nearest whole mm) | | | MIC Interpretive Criteria ($\mu\text{g/mL}$) | | |
|---|---|--------------|--|---|---|--|------|-----------|
| | | | S | I | R | S | I | R |
| GLYCOPEPTIDES | | | | | | | | |
| (18) For <i>S. aureus</i>, vancomycin-susceptible isolates may become vancomycin intermediate during the course of prolonged therapy | | | | | | | | |
| B | Vancomycin (For <i>S. aureus</i>) | - | - | - | - | ≤ 2 | 4-8 | ≥ 16 |
| B | Vancomycin (For CoNS) | - | - | - | - | ≤ 4 | 8-16 | ≥ 32 |

Utilidad de la CMI y de los índices PK/PD

26

1) Diseño de ensayos clínicos

- Distribución de valores de CMI de SARM expresada como porcentaje de cepas frente a vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina en 4 países europeos:

| CMI (mg/l) | 0,03 | 0,06 | 0,125 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | 8 |
|---------------------|------|------|-------|------|------|------|------|-----|-----|
| <i>Vancomicina</i> | | | | | | | | | |
| Bélgica | | | | 1,3 | 78,0 | 20,7 | | | |
| Reino Unido-Irlanda | | | | | 1,9 | 78,5 | 19,6 | | |
| España | | | | | 12,3 | 85,0 | 2,7 | | |
| <i>Linezolid</i> | | | | | | | | | |
| Bélgica | | | | | 0,3 | 41,4 | 58,3 | | |
| Reino Unido-Irlanda | | | | | | 2,8 | 97,2 | | |
| España | | | | | | 4,3 | 85,6 | 9,0 | 1,1 |
| <i>Daptomicina</i> | | | | | | | | | |
| Bélgica | | | | | | | | | |
| Reino Unido-Irlanda | | | | 1,9 | 75,7 | 22,4 | | | |
| España | | | | 41,7 | 57,2 | 1,1 | | | |
| <i>Tigeciclina</i> | | | | | | | | | |
| Bélgica | 0,3 | 2,6 | 79,6 | 17,5 | | | | | |
| Reino Unido-Irlanda | | 9,3 | 74,8 | 15,0 | 0,9 | | | | |
| España | 4,3 | 43,9 | 46,5 | 5,3 | | | | | |

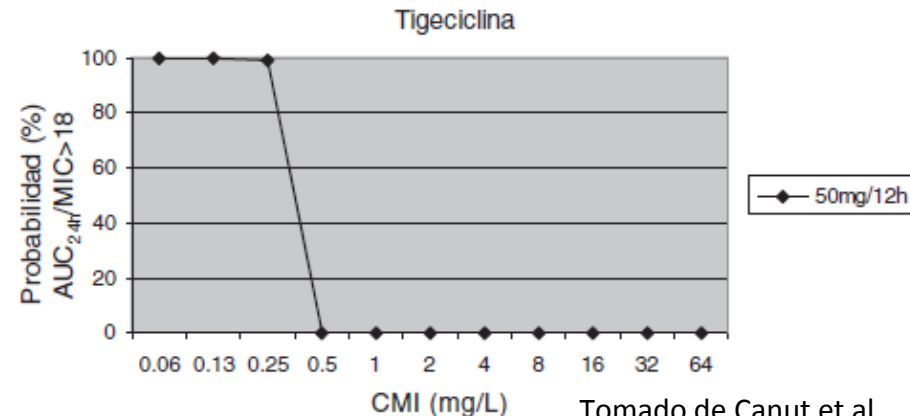
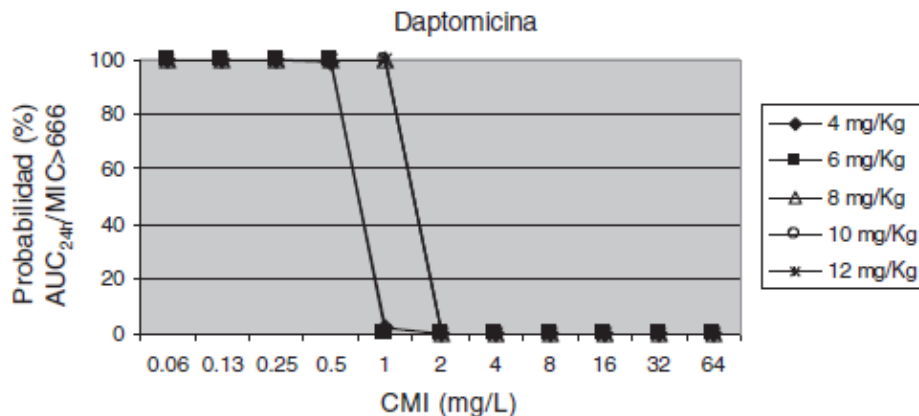
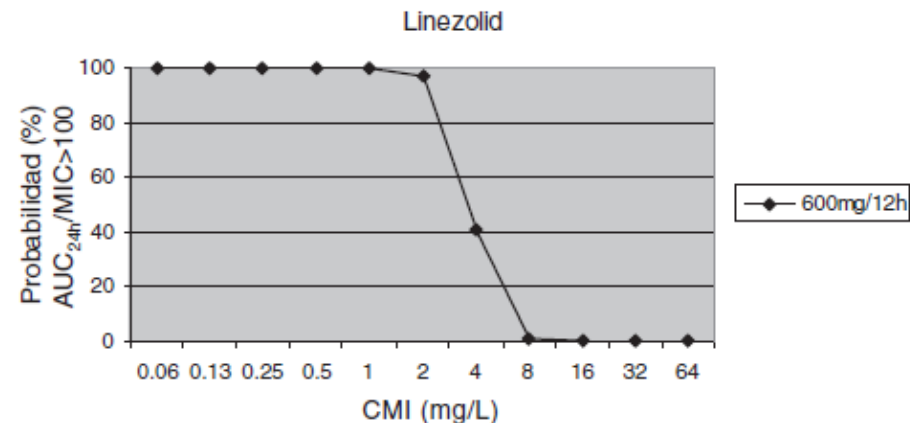
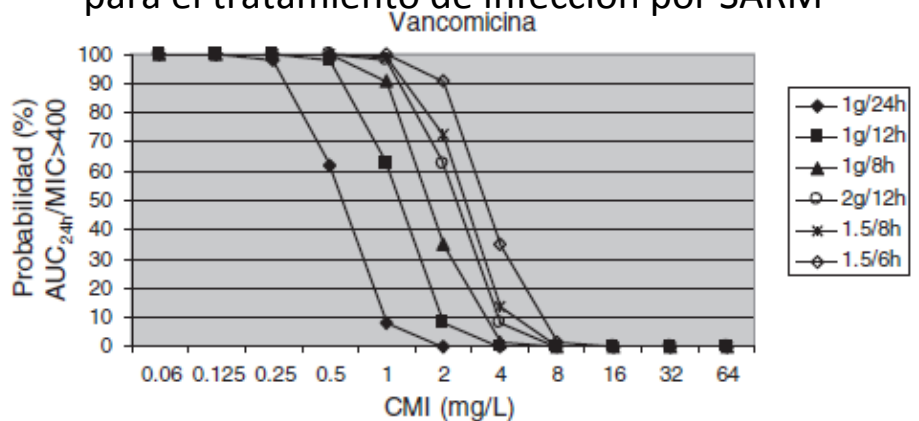
Tomado de Canut et al.

Utilidad de la CMI y de los índices PK/PD

27

1) Diseño de ensayos clínicos

Probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico (PTA) con diferentes antibióticos utilizados para el tratamiento de infección por SARM



Tomado de Canut et al.

Utilidad de la CMI y de los índices PK/PD

2) Enfermo crítico (sepsis, shock séptico) → Cálculo y ajuste posológico

- ▶ Cambios en el aclaramiento: insuficiencia renal, amina vasoactivas
- ▶ Volumen de distribución: aumento de la capilaridad, sobrecarga de fluidos, hipoalbuminemia



Gran variabilidad de concentraciones plasmáticas

Utilidad de la CMI y de los índices PK/PD

3) Difícil / escasa en la práctica clínica habitual

- ▶ La mayoría de los antibióticos son seguros y consiguen índices PK/PD aceptables a dosis habituales sin ajustar dosis
- ▶ Imposibilidad de medir concentraciones
- ▶ No siempre concentraciones plasmáticas ↔ eficacia
- ▶ No es fácil disponer de parámetros PK representativos del comportamiento cinético del antibiótico en el paciente
- ▶ Ausencia de programas informáticos sencillos y diseñados específicamente para la práctica clínica.



Tiene mayor importancia: correcta indicación (relacionada con la penetración del antibiótico al lugar de la infección), patologías concomitantes, duración del tratamiento, interacciones...

Utilidad de la CMI y de los índices PK/PD

30

3) Difícil / escasa en la práctica clínica habitual

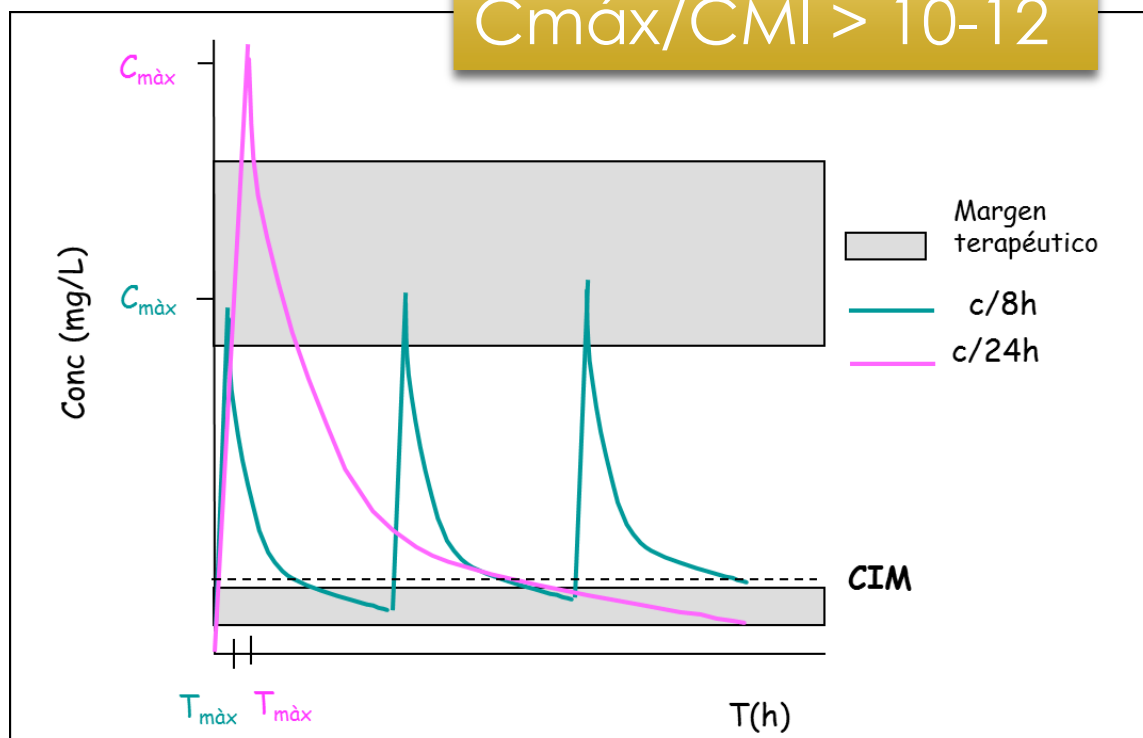
▶ EXCEPCIONES:

- ▶ Infecciones complicadas
- ▶ Estrecho intervalo terapéutico
- ▶ Diferencias interindividuales y/o intraindividuales
- ▶ Posibilidad de monitorización: gentamicina, tobramicina, amikacina y vancomicina

AMINOGLUCÓSIDOS

- ▶ EPA amplio
- ▶ Patrón de actividad concentración-dependiente
- ▶ PESO IDEAL
- ▶ El índice PK/PD a optimizar es la relación $C_{m\grave{a}x}/C_{MI} > 10-12$

ÍNDICE PK/PD
 $C_{m\grave{a}x}/C_{MI} > 10-12$



Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI

Francisco Álvarez-Lerma^a, Pedro Olaechea^b, Santiago Grau^c, Mónica Marín^c, Alfonso Domínguez^d, José Martínez-Lanao^e, Dolors Soy^f, Manuel Alos^g, María Victoria Calvo^d, Belén Sádaba^h, África Mediavillaⁱ y Daniel Fatela^j; Grupo de Estudio de Infección en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC)

Ampliación de intervalo frente a dosificación convencional:

Misma efectividad con menor toxicidad

| Antibiótico | Concentraciones séricas recomendadas | |
|-------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| | Infección grave | Infección con compromiso vital |

Régimen de dosificación

convencional de aminoglucósidos

| | | |
|-------------|--|--------------------------------------|
| 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 | $C_{\min}^{SS} = 1-4 \text{ mg/l}$ | $C_{\min}^{SS} = 1-4 \text{ mg/l}$ |
| | $C_{\max}^{SS} = 20-25 \text{ mg/l}$ | $C_{\max}^{SS} = 25-30 \text{ mg/l}$ |

| Antibiótico | Concentraciones séricas recomendadas | |
|-------------|--------------------------------------|--|
|-------------|--------------------------------------|--|

Régimen de aminoglucósidos

con ampliación del intervalo

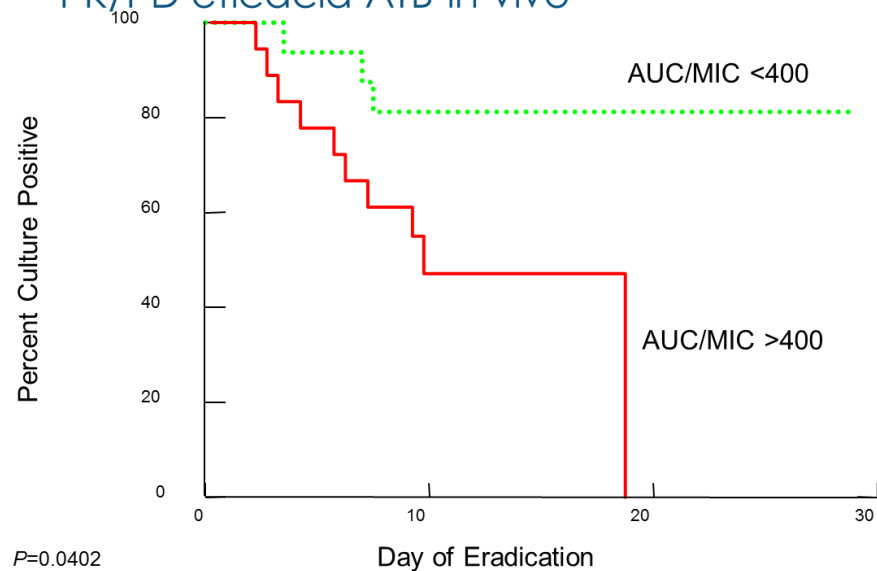
| | |
|-------------|---|
| Gentamicina | $C_{\min}^{SS} = < 0,5 \text{ mg/l}^*$ |
| Tobramicina | $C_{8h}^{SS} = \text{nomograma Hartford}$ $C_{\max}^{SS} = 15-20 \text{ mg/l}$ |
| Amikacina | $C_{\min}^{SS} = < 1 \text{ mg/l}^*$ $C_{8h}^{SS} = \text{nomograma Hartford}$ $C_{\max}^{SS} = 45-60 \text{ mg/l}$ |

*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).

VANCOMICINA

- ▶ EPA moderado
- ▶ El parámetro PK/PD a optimizar es $AUC/CMI > 400$

Vancomicina en ITRI MRSA Parámetros PK/PD eficacia ATB in vivo



Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:925-42.

Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI

Francisco Álvarez-Lerma^a, Pedro Olaechea^b, Santiago Grau^c, Mónica Marín^c, Alfonso Domínguez^d, José Martínez-Lanao^e, Dolors Soy^f, Manuel Alos^g, María Victoria Calvo^d, Belén Sádaba^b, África Mediavillaⁱ y Daniel Fatelaⁱ; Grupo de Estudio de Infección en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC)

- ▶ Importante tener en cuenta el lugar de la infección
- ▶ Usamos concentración valle

TABLA 6. Recomendaciones de las concentraciones óptimas para vancomicina dependiendo de su régimen de administración y del tipo de infección^{50,52,59-61}

| Tipo de infección | Concentraciones séricas recomendadas | |
|----------------------------------|---------------------------------------|---|
| | Perfusión continua | Régimen de dosis múltiple |
| Infección grave | | |
| Neumonía | $\check{C}^{SS} = 20-25 \text{ mg/l}$ | $C_{\text{mín}}^{SS} = 15-20 \text{ mg/l}$ |
| Meningitis | | $C_{\text{máx}}^{SS} = 30-40 \text{ mg/l}^*$ |
| Osteomielitis | | |
| Infección de una herida/abscesos | | |
| Bacteriemia | $\check{C}^{SS} = 15-20 \text{ mg/l}$ | $C_{\text{mín}}^{SS} = 7-15 \text{ mg/l}$ $C_{\text{máx}}^{SS} = 20-40 \text{ mg/l}^*$ |

*Modelo farmacocinético bicompartimental.

¿Cuándo se recomienda monitorizar?

- ▶ Variables del paciente que puedan incidir sobre el nivel en equilibrio:
 - Insuf. renal
 - Pac. críticos
 - Ancianos
 - Neonatos
- ▶ Ttos. prolongados (> 5 – 7 días)
- ▶ Cuando a dosis aparentemente adecuadas no se consigue respuesta favorable

¿Cuándo tomar niveles?

▶ **AMINOGLUCÓSIDOS:**

A partir de la segunda dosis

Nivel Valle: Inmediatamente antes de la siguiente administración

Nivel Pico: $\frac{1}{2}$ h después de finalizada la perfusión de $\frac{1}{2}$ h.

▶ **VANCOMICINA:**

A partir de la tercera dosis

Nivel Valle: Inmediatamente antes de la siguiente administración

Nivel Pico: No suele utilizarse

¿Cómo lo hacemos? MÉTODO BAYESIANO

37

- ▶ Modelos poblacionales
- ▶ No es necesario tomar varias muestras para predecir el comportamiento cinético
- ▶ Programa PKS
- ▶ Recomendación posológica

Iteration # 5
Date : 04/28/04 08:3
 $\bar{\sigma}^2_{sq} = 3.6629$

Ud : 0.181 ± 0.029 L/kg
Cl : 0.0412 ± 0.0103 mL/min/kg
Renal Cl (slope) : 0.49 ± 0.0616

| Drug Concentrations | | Actual | Estimated | initial |
|---------------------|-------|--------|------------|-------------|
| Date | Time | SDC | fit | initial |
| no/dy/yr | hr mn | mcg/mL | mcg/mL | mcg/mL |
| 04/28/04 | 07:55 | 1.0 | 1.0 ± 0.34 | 0.48 ± 0.54 |
| 04/28/04 | 09:00 | 7.0 | 6.1 ± 0.61 | 4.09 ± 0.98 |

Simulation Start Date: 04/27/04 08:00 End Date: 04/28/04 09:00
Drug: Gentamicin
Patient: 1000 Prueba Prueba
Adult (18-65)

Intermittent IU Form: Gentamicin
Start Date: Time:
[Current]: mcg/mL

Rate: 160.0 ng/hr Duration: 0.5 hr
Amount: 80.0 ng Interval: 8.0 hr
Next dose: 91.3 ng Doses: 4
Time above [MIC]: 24.0 hr

[MIC]:
[Peak]: 6.1 mcg/mL
[Mean]: 3.11 mcg/mL
[Trough]: 0.98 mcg/mL

F1=Help Esc=Exit
F1=Help F4=Edit Format F6=Graph PgUp=Continuous IU F10=Clear
F3=Print F5=Reconfigure F7=Graph dates PgDn=Continuous IU Esc=Exit

Ejemplo de monitorización: Caso clínico

- ▶ Varón de 49 años
- ▶ No HTA, no DL, DM. Exfumador desde hace 3-4 años.
- ▶ Sin tratamiento domiciliario

12/04/16: Dx de hemorragia intraparenquimatosa. Se descarta Qx.

14/04/16: Ingreso en UCI

21/04/16: Pico febril e inicio de tto. con Meropenem. Se toman cultivos

23/04/16: **BGN en BAS**. Se añade **amikacina** 15 mg/kg/día

Total 1200 mg c/24h Fx renal: Clcr (CKD-EPI) ≈ 65 mL Diuresis conservada

► 27/04/16 Identificación microbiológica:

BACTERIOLOGÍA

Tinción de Gram

20010707V

**Se observan de ≤ 10 células epiteliales y ≥ 25 leucocitos PMN/ campo (100x).
Se observan bacilos gramnegativos**

Cultivo Cuantitativo

IVG

Klebsiella pneumoniae

100.000 UFC/ml

| | | |
|----------------|-------------|------------|
| Cotrimoxazol | $\leq 2/38$ | Sensible |
| Ertapenem | ≤ 0.5 | Sensible |
| Amikacina | ≤ 8 | Sensible |
| Gentamicina | ≤ 2 | Sensible |
| Tobramicina | ≤ 2 | Sensible |
| Cefuroxima | ≤ 8 | Sensible |
| Ciprofloxacina | ≤ 0.5 | Sensible |
| Levofloxacina | ≤ 1 | Sensible |
| Amoxi/Clav. | $> 16/8$ | Resistente |
| Piper/Tazo. | > 64 | Resistente |
| Ampicilina | > 16 | Resistente |

MICOLOGÍA

(*) Cultivo de Hongos

MCA

A los 7 días de incubación, no se han aislado hongos en los medios de cultivo habituales.

Ejemplo de monitorización: Caso clínico

- 28/04/16 se solicitan niveles plasmáticos de amikacina:

Valle = 4,8 mg/L Pico = 67,4 mg/L

RIESGO DE TOXICIDAD

INFORME FARMACOCINÉTICO: Nueva pauta **1000 mg/48h.**



ESTIMACIÓN

Pico 52 mg/L Valle de 0,2 mg/L

| Antibiótico | Concentraciones séricas recomendadas | |
|-------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| | Infección grave | Infección con compromiso vital |

Régimen de dosificación convencional de aminoglucósidos

| | | |
|-------------|--|--|
| 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 | $C_{\min}^{SS} = 1-4 \text{ mg/l}$ $C_{\max}^{SS} = 20-25 \text{ mg/l}$ | $C_{\min}^{SS} = 1-4 \text{ mg/l}$ $C_{\max}^{SS} = 25-30 \text{ mg/l}$ |

| Antibiótico | Concentraciones séricas recomendadas |
|-------------|--------------------------------------|
|-------------|--------------------------------------|

Régimen de aminoglucósidos con ampliación del intervalo

| | |
|-------------|---|
| 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).

Ejemplo de monitorización: Caso clínico

- Nuevos niveles el 01/05/16

Valle = 0,1 mg/L Pico = 54,9 mg/L

Se desescala amikacina tras mejoría favorable y alta a sala el 02/05/16



