



UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

ESTUDIO FARMACOCINÉTICO CLÍNICO DE AMIKACINA EN PACIENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO

Memoria para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico
por

CONSTANZA RIVERA PANCANI

Profesora Directora: QF Leslie Escobar Oregón, PhD

Profesora Patrocinante: QF Elena María Vega, PhD

Santiago, Chile 2017

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de esta memoria no habría sido posible sin la inconmensurable ayuda de:

- Leslie Escobar O.
- Profesores de la comisión evaluadora: Elena María Vega, Iván Saavedra y Marcial Cariqueo.
- Daniela Poblete A.
- Departamento de Pediatría y Cirugía infantil Sur de la Facultad de Medicina: Dra. Suau, Dr. Quezada, Mario, María Estela, Nancy, María Angélica y Elizabeth.
- Unidad de Farmacia Clínica del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés: QF Claudio González y QF Roxana Santana.
- Los niños: Isabella y Juan Pablo.
- Unidad de Paciente Crítico del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés.
- Dra. Katica Ramírez.
- Unidad de Infectología del Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés.
- Familia: Suzette, Gerardo, Gustavo, Emilia, Lissien y Gabriel.

Gracias por la paciencia, el espacio, guía, la conversación, risas y el tiempo juntos.

RESUMEN

Los procesos farmacocinéticos son variables en el paciente pediátrico y más aún en condiciones críticas de salud, afectan en especial a los antibióticos hidrofílicos como amikacina (AMK), por lo que se recomienda utilizar monitorización terapéutica fármacos (MTF) para individualizar la terapia, por medio del cumplimiento de objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD). La farmacocinética de AMK ha sido ampliamente descrita en la población adulta, pero existe escasa información respecto del paciente crítico pediátrico

El objetivo principal de este trabajo fue desarrollar un modelo farmacocinético para AMK en el paciente crítico pediátrico a partir de su MTF, a través de comparar sistemas de construcción de modelos farmacocinéticos, identificar covariables y definir el esquema de monitorización terapéutica de AMK en esta población según parámetros FC/FD.

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo de monitorizaciones de niveles séricos de AMK habituales en pacientes críticos (mayo-octubre 17), excluyendo a pacientes menores de un mes de vida y en terapia de reemplazo renal. Cada monitorización midió un nivel a 1h (C_{peak}) y 6h (C_{6H}) post infusión de 0,5h de AMK (15 mg/kg/día). Los parámetros de tiempo de vida media ($T_{1/2}$), volumen de distribución (Vd), clearance (CL) y concentración máxima calculada ($C_{máx}$) se estimaron por método de regresión lineal, regresión no lineal y método bayesiano (Precise PK®). Se definió $C_{peak} = 20-40$ mg/L y $C_{6H} = 2-7$ mg/L como rangos óptimos. Se consideró cumplimiento FC/FD una $C_{máx}/CIM = 8-10$ y un $ABC/CIM > 70$. Los datos se analizaron en GraphPad Prism 7,02® y Excel 2016®.

Se estudió a 40 pacientes (23 hombres, mediana: 1,5 años) a los que se asoció 59 monitorizaciones. La MTF de AMK arrojó niveles C_{peak} 24,3 [8,8] mg/L y C_{6H} 3,9 [3,7] mg/L (mediana [RIQ]). La mediana de creatinina sérica fue de 0,2 [0,2] mg/dL y de *clearance* de creatinina 177 [124] mL/min/1,73m², se halló la presencia de *clearance*

renal aumentado en 27 pacientes a los que se asoció una menor C_{6H} (4,5 [4,3] vs 3,2 [2,9] mg/L; $p < 0,05$). Se eligió el método Bayesiano para estimar parámetros farmacocinéticos individuales, con lo que se obtuvo: $T_{1/2}$ 1,8 [0,9] h; VD 0,36 [0,12] L/Kg; CL 1,6 [2,2] L/h y ABC 107 [63] mg*h/L. Se identificó como covariables para CL : edad, peso y talla y para VD : edad, peso, talla y balance hídrico de 24 horas. El cumplimiento FC/FD fue de un 85% para $C_{máx}/CIM$ mientras que sólo un 5% para ABC/CIM .

La farmacocinética de AMK se ve influenciada por diversas variables, en la UPCP se halló la presencia de CRA, situación descrita por primera vez en un estudio pediátrico en Chile, este fenómeno puede disminuir la efectividad de la terapia antimicrobiana por lo que debe ser mejor investigado. La MTF es mejor realizarla por método bayesiano, sin embargo, también es posible estimar los parámetros farmacocinéticos por el sencillo método de regresión lineal, aunque no se recomienda para evaluar objetivos FC/FD . Se recomienda monitorizar AMK a través de una C_{peak} y una C_{6-8H} y evaluar cumplimiento FC/FD $C_{máx}/CIM$ en conjunto con ABC/CIM . (FONDECYT 11150935)

ABSTRACT

Pharmacokinetic study of amikacin in critically ill pediatric patient

The pharmacokinetic processes are variable in the pediatric patient and even more in critically illness, especially affect hydrophilic antibiotics such as amikacin (AMK), so it is recommended to use therapeutic drug monitoring (TDM) to individualize the therapy, by means of compliance with pharmacokinetic / pharmacodynamic objectives (PK/PD). The pharmacokinetics of AMK have been widely described in the adult population, but there is scarce information regarding the critically ill pediatric patient.

The aim of this study was to develop a pharmacokinetic model for AMK in critically ill pediatric patients based on their usual TDM, by comparing pharmacokinetic model building systems, identifying covariables and define the therapeutic monitoring scheme of AMK in this population according to PK/ PD.

A descriptive and prospective study of serum levels of AMK monitoring in critically ill patients was carried out (May-October 17), excluding patients under one month of age and in renal replacement therapy. Each monitoring measured a level at 1h (C_{peak}) and 6h (C_{6H}) after infusion of 0.5h of AMK (15 mg / kg / day). The parameters of half-life ($T_{1/2}$), volume of distribution (VD), clearance (CL) and maximum calculated concentration ($C_{m\acute{a}x}$) were estimated by linear regression method, non-linear regression and Bayesian method (Precise PK®). $C_{peak} = 20-40$ mg/L and $C_{6H} = 2-7$ mg/L were defined as optimal ranges. FC / FD compliance was considered a $C_{max}/CIM = 8-10$ and $AUC/CIM > 70$. The data was analyzed in GraphPad Prism 7.02® and Excel 2016®.

A total of 40 patients were studied (23 men, median: 1.5 years), to whom 59 TDM were associated. The AMK TDM showed C_{peak} levels of 24.3 [8.8] mg/L and C_{6H} 3.9 [3.7] mg/L (median [RIQ]). The serum creatinine median was 0.2 [0.2] mg/dL and creatinine clearance 177 [124] mL/min/1.73m², the presence of augmented renal clearance was found in 27 patients who were associated a lower C_{6H} (4.5 [4.3] vs 3.2 [2.9] mg / L, p

<0.05). The Bayesian method was chosen to estimate individual pharmacokinetic parameters, obtaining: $T_{1/2}$ 1.8 [0.9] h; V_D 0.36 [0.12] L / Kg; CL 1.6 [2.2] L / h and AUC 107 [63] mg*h/L. It was identified as covariables for CL : age, weight and height and for V_D : age, weight, height and hydric balance of 24 hours. The FC / FD compliance was 85% for C_{max}/C_{IM} while only 5% for AUC/C_{IM} .

The pharmacokinetics of AMK is influenced by several covariables, in the PICU the presence of ARC was found, situation described for the first time in a pediatric study in Chile, this phenomenon can diminish the effectiveness of antimicrobial therapy, so it should be better investigated. TDM is best done by Bayesian method, however, it is also possible to estimate pharmacokinetic parameters by the simple linear regression method, although it is not recommended to evaluate PK/PD. It is recommended to monitor AMK through a C_{peak} and a C_{6-8H} and evaluate compliance PK/PD C_{max}/C_{IM} in conjunction with AUC/C_{IM} . (FONDECYT 11150935)

TABLA DE CONTENIDO

Agradecimientos	i
Resumen	ii
Abstract	iv
Tabla de contenido	vi
Índice de tablas.....	viii
Índice de figuras	ix
Abreviaturas.....	x
1 Introducción.....	1
1.1 Paciente pediátrico	1
1.2 Paciente crítico pediátrico.....	4
1.2.1 Alteraciones farmacocinéticas del paciente crítico pediátrico	6
1.3 Amikacina.....	9
1.3.1 Monitorización terapéutica de amikacina	11
1.4 Farmacocinética Clínica.....	12
2 Objetivos.....	15
2.1 Objetivo General.....	15
2.2 Objetivos Específicos.....	15
3 Metodología.....	16
3.1 Diseño del estudio y características de los pacientes	16
3.1.1 Diseño del estudio.....	16
3.1.2 Características de los pacientes.....	17
3.2 Dosificación de amikacina y toma de muestras.....	19
3.3 Análisis de muestras y pruebas bioquímicas	20
3.4 Análisis farmacocinético	21
3.4.1 Métodos de estimación de parámetros farmacocinéticos individuales	22
3.5 Identificación de covariables.....	25
3.6 Estimación de parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos	25
3.7 Análisis estadístico	25
4 Resultados.....	27
4.1 Descripción de la muestra	27
4.1.1 Administración y monitorización de amikacina	29
4.1.2 <i>Clearance</i> renal aumentado	30

4.2	Modelos farmacocinéticos	33
4.3	Identificación de covariables	37
4.4	Estimación de parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos	39
5	Discusión	40
6	Conclusión.....	47
7	Bibliografía.....	49
8	Anexos	56
8.1	Autorizaciones	56
8.2	Planilla de recolección de datos.....	58
8.3	Licitación Amikacina	59
8.4	Instructivo toma de muestra monitorización terapéutica de amikacina	60
8.5	Determinación analítica de amikacina por KIMS	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de la población pediátrica según edad	1
Tabla 2 Factores que afectan la farmacocinética en el paciente pediátrico	3
Tabla 3 Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de amikacina	10
Tabla 4 Comparación estudios farmacocinéticos de amikacina en paciente pediátrico	13
Tabla 5 Descripción de los pacientes estudiados	28
Tabla 6 Descripción del uso y monitorización terapéutica de amikacina en los pacientes estudiados	29
Tabla 7 Comparación entre pacientes con y sin clearance renal aumentado	32
Tabla 8 Resumen parámetros farmacocinéticos según método de estimación individual	33
Tabla 9 Resumen parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Alteraciones farmacocinéticas del paciente crítico pediátrico y su influencia en los parámetros farmacocinéticos.....	7
Figura 2 Esquema del perfil concentración plasmática de amikacina versus tiempo.....	24
Figura 3 Pacientes incluidos durante el periodo de estudio.....	27
Figura 4 Perfil concentración plasmática de amikacina versus tiempo obtenido de la monitorización terapéutica	30
Figura 5 Evaluación de <i>clearance</i> renal aumentado según CL_{cr}	31
Figura 6 Concentraciones plasmáticas de amikacina medidas en pacientes con y sin <i>clearance</i> renal aumentado.....	31
Figura 7 Perfil farmacocinético de concentración plasmática estimada de amikacina versus tiempo.....	34
Figura 8 Relación entre la concentración plasmática observada de amikacina versus concentración estimada de amikacina por modelo evaluado	35
Figura 9 Evaluación gráfica de posibles covariables para el parámetro farmacocinético <i>clearance</i>	37
Figura 10 Evaluación gráfica de posibles covariables para el parámetro farmacocinético volumen aparente de distribución	38
Figura 11 Cumplimiento de los objetivos Farmacocinético/Farmacodinámicos por MTF.....	39

ABREVIATURAS

ABC	: Área bajo la curva concentración plasmática versus tiempo
ADME	: Absorción, Distribución, Metabolización y Excreción
AKIN	: <i>Acute Kidney Injury Network</i>
AMK	: Amikacina
ARNm	: Ácido ribonucleico mensajero
CDC/NCHS	: <i>Centers for Disease Control and Prevention – National Center Safety Network</i>
CIM	: Concentración inhibitoria mínima
CL	: <i>Clearance</i>
Clcr	: <i>Clearance</i> de creatinina
C_{máx}	: Concentración máxima
C_{mín}	: Concentración mínima
C_{peak}	: Concentración <i>peak</i>
CRA	: <i>Clearance</i> renal aumentado
C_{valle}	: Concentración valle
C_{6H}	: Concentración seis horas post administración
C_{12H}	: Concentración 12 horas post administración
DVA	: Drogas vasoactivas
ECMO	: <i>Extracorporeal membrane oxygenation</i> (Oxigenación por membrana extracorpórea)
eVFG	: Velocidad de filtración glomerular estimada
FC/FD	: Farmacocinético/Farmacodinámico
FONDECYT	: Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico
HEGC	: Hospital Dr. Exequiel González Cortés
IRA	: Injuria renal aguda
ITU	: Infección del tracto urinario
MTF	: Monitorización terapéutica de fármacos
NAVM	: Neumonía asociada a ventilación mecánica
PDA	: Persistencia del ductus arterioso
pRIFLE	: <i>Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease</i>
RNPT	: Recién nacido de pretérmino

RNT	: Recién nacido de término
SC	: Superficie corporal
Scr	: Creatinina sérica
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica)
T1/2	: Tiempo de vida media de eliminación
TRR	: Terapias de reemplazo renal
UCI	: Unidad de Cuidados Intensivos
UPCP	: Unidad de Paciente Crítico Pediátrico
VD	: Volumen de distribución
VMI	: Ventilación mecánica invasiva

1 INTRODUCCIÓN

La población pediátrica representa casi un 21% del total de habitantes de Chile (1). De ellos, al menos 213.945 están asignados al Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés por habitar dentro de las 11 comunas que componen el Servicio de Salud Metropolitano Sur, organismo al cual pertenece el hospital (2).

Aunque la población pediátrica requiere medicamentos, es común que estos no cuenten con aprobación para ser indicados en este grupo, uso conocido como *off-label* (3), siendo frecuente la extrapolación de resultados de investigaciones clínicas conducidas en población adulta (4) a este grupo debido a la falta de estudios que abarquen el comportamiento farmacológico del paciente pediátrico.

1.1 PACIENTE PEDIÁTRICO

Se entiende como paciente pediátrico a una persona desde su nacimiento hasta la pubertad y parte de la adolescencia, la que varía entre los 15 y 21 años según el país. Aunque existen diferencias según autor, es usual clasificar al paciente pediátrico según rangos etarios como se muestra en la Tabla 1 (5).

Durante estas etapas, se producen constantes modificaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas que afectan profundamente la respuesta farmacológica esperada (4), que para efectos del interés clínico se puede desglosar en dos procesos: farmacocinéticos y farmacodinámicos, mejor conocidos como lo que el organismo le hace al fármaco y lo que el fármaco le hace al organismo, respectivamente.

Tabla 1. Clasificación de la población pediátrica según edad

Recién nacido de pretérmino	Recién nacido < 37 SG
Recién nacido	0 a 27 días
Infantes	1 mes hasta 2 años
Niños	> 2 hasta 12 años
Adolescentes	> 12 a 16-18 años

SG: Semanas de gestación

Para una correcta utilización de medicamentos es necesario considerar aquellos factores que determinan la concentración de fármaco en los sitios de acción y, en consecuencia, la intensidad de sus efectos en función del tiempo. Esta dinámica es dependiente de los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolización y excreción (ADME), manifestados a través de parámetros farmacocinéticos conocidos como biodisponibilidad, tiempo de vida media de eliminación ($T_{1/2}$), volumen aparente de distribución (VD), *clearance* (CL) y área bajo la curva concentración plasmática versus tiempo (ABC) (6).

El comportamiento farmacocinético varía a lo largo de las distintas edades pediátricas como consecuencia del crecimiento y desarrollo (7), otorgando rasgos particulares que deben ser considerados en la respuesta farmacológica (8–11), los que se detallan en la Tabla 2.

A su vez, cada enfermedad o condición clínica presenta adaptaciones fisiopatológicas propias. En particular durante los estados críticos de salud, las fluctuaciones en las etapas del ADME deben ser estudiadas en detalle con el fin de comprender el proceso de disposición de medicamentos, tanto en adultos como en niños, siendo el paciente crítico pediátrico una población poco descrita y de gran interés.

Tabla 2. Alteraciones farmacocinéticas en el paciente pediátrico

Absorción	Alterada. Neonatos tienen mayor tiempo de vaciamiento gástrico, pH neutral hasta los 10 días, motilidad y peristaltismo disminuido y mucosas más permeables. Tiempo de vaciamiento gástrico y pH se regulan durante infancia. En niños, motilidad y peristaltismo están aumentados.
Distribución	Aumentada. Contenido de agua y grasa corporal es mayor al nacer, va disminuyendo gradualmente hasta llegar a adolescencia. Síntesis y afinidad de unión a proteínas plasmáticas está disminuida hasta los primeros meses de vida, mientras que las membranas son más permeables en neonatos.
Metabolización	Alterada. Actividad de CYP450 es inmadura en neonatos, disminuyendo la metabolización por reacciones de fase I, mientras que en niños existe un aumento la actividad del CYP450 y flujo sanguíneo hepático. Glucuronidación disminuida hasta los 2 – 4 años.
Excreción	Alterada. Nefrogénesis y capacidad de filtración glomerular se regulan cerca del año de vida, disminuyendo la capacidad de excreción renal en infantes. Al contrario, en niños la superficie de filtración es mayor aumentando la excreción de fármacos por vía renal y el pH urinario es más ácido, aumentado la reabsorción de ácidos débiles.

CYP450: citocromo P450

1.2 PACIENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO

Se entiende como paciente crítico aquel cuyo estado de gravedad es una amenaza inminente o potencial para su vida. Contempla pacientes gran quemados, con trauma severo, cirugía mayor, fallas orgánicas e infecciones severas, quienes pueden presentar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS por sus siglas del inglés *Systemic inflammatory response syndrome*) (12).

SIRS es parte de la respuesta inmune innata del organismo que reacciona con inflamación y se caracteriza por presentar, según su definición, al menos dos de las siguientes condiciones: fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, taquicardia, taquipnea e hipotensión (13).

Cuando ocurre SIRS en presencia de un estado infeccioso, se habla de sepsis, la que se define como una disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una respuesta desregulada del hospedero frente a una infección, cuya progresión hacia shock séptico, conlleva una disfunción circulatoria/metabólica que se asocia a un mayor riesgo de muerte (14).

La respuesta inflamatoria en el inicio de la sepsis ocurre luego del reconocimiento de los componentes microbianos, principalmente lipopolisacáridos de superficie bacteriana por moléculas de reconocimiento celulares o solubles, cuya activación causa la liberación de mediadores endógenos pro y antiinflamatorios, con la subsecuente liberación de óxido nítrico lo que contribuye a la vasodilatación, además de la inducción de un estado protrombótico y antifibrinolítico (15). Esto, genera en el paciente un compromiso hemodinámico severo, causando la urgencia de soporte médico vital.

A su vez, se ha descrito la liberación de oxígeno desde los eritrocitos para atacar a las células bacterianas presentes en la sangre, lo que causaría la oxidación de los componentes del plasma, causando una desregulación hormonal e inactivación de la respuesta inmune humoral con la consiguiente falla en la entrega de nutrientes y oxígeno a los tejidos, desencadenando una falla multiorgánica por hipoxia (16).

La sepsis y el shock séptico son responsables de aproximadamente el 30% de las muertes hospitalarias sólo en Estados Unidos (17), mientras que la septicemia se ubica dentro de las primeras diez causas de muerte en el territorio americano según la Organización Panamericana de Salud (18).

En Sudamérica, un 42,6% de las admisiones a las Unidades de Paciente Crítico Pediátrico (UPCP) cumplen con los criterios para sepsis, asociándose una mortalidad del 14,2% (19). Estas cifras son menores en los países desarrollados, sin embargo, siguen siendo preocupantes, presentando una prevalencia entre 5,9 y 26% de las admisiones con una mortalidad entre 8,5 y 4,7% (20,21).

El manejo de la sepsis requiere un rápido diagnóstico y tratamiento, siendo las primeras horas críticas en la sobrevida del paciente. Según la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, el tratamiento inicial contempla resucitación con fluidos, un pronto inicio de antibióticos de amplio espectro y drogas vasoactivas (14), donde es clave la administración oportuna y a dosis correctas de antibióticos durante las primeras tres horas desde el diagnóstico (22).

En adición, estos cambios fisiopatológicos afectan directamente las propiedades farmacocinéticas de medicamentos, siendo especialmente vulnerables los antimicrobianos (23).

Debido a que para estos medicamentos el objetivo terapéutico no se asocia con una respuesta farmacológica inmediata ni directa en el paciente, se han diseñado parámetros indirectos para evaluar eficacia, que relacionan el comportamiento del antimicrobiano en el tiempo con su concentración inhibitoria mínima (CIM) en conjunto con un efecto sobre el microorganismo, conocidos como parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) (24).

Así, los antimicrobianos se han clasificado en 3 grupos (25):

- Tiempo dependientes: Aquellos que deben lograr concentraciones sobre la CIM por un tiempo determinado entre cada administración. Ejemplo: antibióticos β -lactámicos
- Concentración dependientes: Aquellos que deben alcanzar una concentración 8 a 10 veces la CIM. Ejemplo: aminoglucósidos
- ABC dependientes: que requieren ambas condiciones anteriores. Ejemplo: vancomicina.

De esta manera, las estrategias de dosificación de antimicrobianos se adaptan a la condición clínica del paciente cuando alguna de las etapas del ADME condicionan el cumplimiento FC/FD.

1.2.1 Alteraciones farmacocinéticas del paciente crítico pediátrico

Dada las condiciones clínicas y la terapia habitual en una unidad de paciente crítico, todos los procesos del ADME pueden verse afectados, haciendo que los parámetros farmacocinéticos varíen a lo largo de la estadía del paciente junto con su evolución, y se altere la disposición de los medicamentos en el organismo (Figura 1).

La disfunción hepática o renal altera la síntesis y capacidad de unión de las proteínas plasmáticas, albúmina y ácido α -1-glicoproteína, afectando su unión con fármacos, especialmente aquellos que presentan alta unión a proteínas. La hipoalbuminemia genera un aumento en el VD y CL, disminuyendo la concentración plasmática significativamente de las moléculas hidrofílicas (26).

El pH en sangre y orina puede modificarse producto de una disfunción respiratoria con retención de dióxido de carbono, desbalance electrolítico a nivel renal, hipoperfusión con acidosis tisular secundaria o acidosis metabólica, lo que influye en la ionización molecular y por ende en el paso a través de las membranas e hidrosolubilidad, alterando distribución y excreción de fármacos (27).

En el paciente crítico ocurre un aumento de la permeabilidad capilar, retención de fluidos, disminución de la presión oncótica y daño endotelial causado por la liberación de mediadores endógenos de inflamación, que cambian la distribución de fluidos en el organismo, lo que se puede manifestar como edema, ascitis y efusión pleural, aumentando el VD de fármacos hidrofílicos, como los aminoglucósidos (28).

En adición, la terapia de resucitación con fluidos recomendada para restablecer la integridad hemodinámica puede acumularse en las condiciones antes descritas, aumentando aún más el VD de moléculas hidrofílicas, asociándose a un aumento en la mortalidad de niños con shock séptico (29).

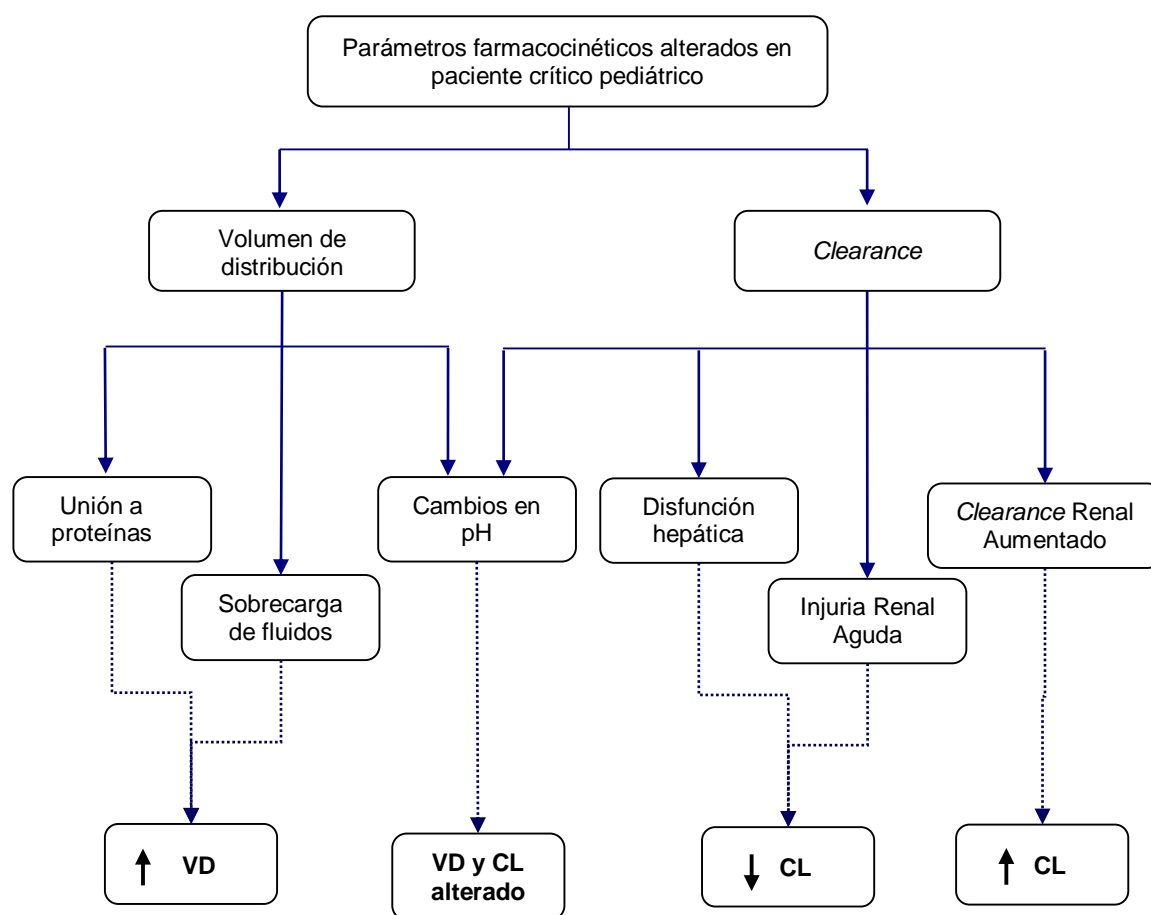


Figura 1 Alteraciones farmacocinéticas presentes en el paciente crítico pediátrico y su influencia en VD y CL.

VD: volumen aparente de distribución; CL: *clearance*
Adaptado de Pea y cols. (25)

Las disfunciones orgánicas tanto hepática como renal alteran la excreción de fármacos. Una complicación común es la injuria renal aguda (IRA o AKI por sus siglas en inglés de *Acute Kidney Injury*) en donde la eliminación de fármacos excretados por esta vía está disminuida y es necesario hacer ajustes de dosis para algunos medicamentos, y en casos más graves el uso de terapias de reemplazo renal (TRR) que pueden variar el *clearance* de algunas drogas (23).

No obstante, también se ha descrito el fenómeno contrario denominado *clearance* renal aumentado (CRA) en el que se presume un aumento de la eliminación de fármacos excretados por vía renal (30). Si bien está ampliamente informado en pacientes adultos (31–33), pocos estudios existen para la población crítica pediátrica (34,35).

La dosificación de antibióticos en el paciente crítico, tanto adulto como pediátrico, es entonces, un desafío diario. El cumplimiento de los objetivos FC/FD es complejo, sobre todo si un esquema deficiente se relaciona con reducción de la sobrevida del paciente y también con el desarrollo de resistencia antimicrobiana (36).

Con frecuencia los esquemas antibióticos en UPCP incluyen un β -lactámico, un aminoglicósido y/o un glicopéptido, siendo todos fármacos altamente hidrofílicos y vulnerables a los cambios farmacocinéticos descritos. En este contexto, la medición de sus niveles plasmáticos se utiliza para individualizar la terapia antimicrobiana al lado del paciente (37).

1.3 AMIKACINA

Amikacina es un antibiótico aminoglucósido bactericida, semisintético derivado de kanamicina, fue desarrollado en la década de los 70 por el *Bristol-Banyu Research Institute* (38). Se administra en inyección, como sal de sulfato, por vía endovenosa e intramuscular en una, dos o tres dosis al día (39).

Es una molécula catiónica que ingresa a la célula bacteriana luego de una unión iónica con la membrana externa de la bacteria, y por procesos dependientes de energía generada por un gradiente electroquímico, que se ve mermado en condiciones anaerobias, pH del medio externo ácido e hiperosmolaridad. Dentro de la célula, se une irreversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis proteica, como consecuencia de errores de lectura del ARNm (40).

Por su amplia cobertura hacia aerobios gramnegativos y bajo índice de desarrollo de resistencia, su uso en adultos y pediatría está indicado para el tratamiento de infecciones severas como parte de esquemas empíricos y dirigidos, generalmente asociada a otros antibióticos como los β -lactámicos (41,42). Posee el espectro de actividad antibacteriana más amplio de su grupo, puesto que presenta mayor resistencia frente a las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos y cobertura hacia *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, entre otros (43).

Amikacina tiene una farmacocinética de eliminación lineal, para la que se han descritos modelos de uno y dos compartimentos (44). Es altamente hidrofílica, por lo tanto, su volumen aparente de distribución se correlaciona con el volumen de fluido extracelular (45). Los parámetros farmacocinéticos y fisicoquímicos de la molécula se presentan en Tabla 3 (42,46).

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de amikacina

Propiedades fisicoquímicas	
Fórmula Molecular	$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$
Peso Molecular	585,608 g/mol
LogP	-7,4
Solubilidad en agua	0,185 g/mL (25°C)
Parámetros farmacocinéticos*	
$C_{m\acute{a}x}$ (mg/L)	45
ABC_{24h} (mg*h/L)	140
T1/2 (h)	2-3
Unión a proteínas plasmáticas	< 10%
Metabolismo	No
Excreción	Renal, 95% inalterado
Parámetro FC/FD	Concentración dependiente: $C_{m\acute{a}x}/CIM$ 8-10

*Parámetros farmacocinéticos descritos para población adulta, no críticamente enferma
 FC/FD: farmacocinético/farmacodinámico; $C_{m\acute{a}x}$: Concentración máxima; CIM: concentración inhibitoria mínima (mg/L)

Para amikacina, los objetivos FC/FD se describen tanto concentración dependiente como área bajo la curva dependiente, siendo los rangos aceptados en el paciente crítico una $C_{m\acute{a}x}/CIM >8-10$ y un $ABC/CIM >70$ (47).

Sin embargo, su uso no está exento de efectos adversos. Su acumulación a nivel renal y ótico puede causar toxicidad y, aunque es inusual, puede impedir la transmisión neuromuscular aumentando el efecto de relajantes musculares y anticolinesterasas, por lo que su uso está contraindicado en casos de *miastenia gravis* (48).

La nefrotoxicidad por amikacina se produce al acumular fármaco en las células del túbulo renal proximal. Afortunadamente, estas células tienen la capacidad de regenerarse y el daño es reversible en muchos casos (49). En cambio, la ototoxicidad es irreversible, afecta la audición de alta frecuencia de manera bilateral al degenerar las neuronas y células de la cóclea y genera una hipofunción vestibular transitoria (43).

La toxicidad de amikacina es proporcional a la cantidad de fármaco que se acumule, relacionándose con la concentración plasmática mínima. Esto motivó la utilización de un esquema de dosificación de intervalo extendido o una vez al día, en vez del esquema multidosis, asociado a la práctica de monitorización terapéutica de fármacos (MTF) (50).

Con este esquema, se busca concentrar el fármaco en una sola dosis para lograr concentraciones máximas más elevadas que se correspondan con el parámetro FC/FD concentración-dependiente, a la vez que se aproveche el periodo en que se mantiene suprimido el crecimiento bacteriano luego de que haya cesado la exposición del patógeno al antibiótico, o efecto post antibiótico, con el fin de optimizar la terapia antimicrobiana (51) y asegurar la completa eliminación del fármaco del organismo.

1.3.1 Monitorización terapéutica de amikacina

La MTF consiste en un ajuste individualizado de la dosis de un medicamento en un paciente determinado (52). Se realiza midiendo la concentración de un fármaco, generalmente en suero o plasma, intentando alcanzar un rango determinado que se asocie a la máxima eficacia terapéutica y mínima toxicidad (53), siendo altamente recomendada para el paciente pediátrico (9,10,54).

En el paciente crítico, el ajuste de amikacina se lleva a cabo por medio de la medición de una concentración *peak* (C_{peak}), tomada una hora después de terminada la infusión, y una concentración valle (C_{valle} o $C_{mín}$) previa a la siguiente dosis (55–57). Sin embargo, múltiples referencias señalan la medición de un nivel valle adelantado dentro de un intervalo comprendido entre 6 – 22 horas posteriores a la administración de amikacina (50,58,59).

Begg y cols. señalan que la monitorización de un nivel valle antes de la siguiente dosis es inapropiada, debido al excesivo tiempo de espera para ajustar dosis, los límites aceptados de la C_{valle} son muy altos, y muchas veces están por debajo del límite de detección de la técnica analítica, además de no reflejar la fase de eliminación renal del fármaco, sugiriendo la monitorización 8-12 horas o 18 horas post administración (59).

1.4 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

La MTF se enmarca en la farmacocinética clínica, que se entiende como el conjunto de actividades dirigidas a optimizar la farmacoterapia por medio del diseño de pautas posológicas individualizadas y la aplicación de principios farmacocinéticos (60).

La principal hipótesis de la farmacocinética clínica es que existe una relación entre la respuesta farmacológica o tóxica del fármaco y la concentración de este último en un sitio fácilmente accesible del organismo, como la sangre. Trata de proporcionar una relación cuantitativa entre la dosis y el efecto (6).

La definición de esquemas de dosificación individuales requiere más que la evaluación de una concentración de fármaco dentro de un rango, ésta debe ser relacionada con la respuesta clínica, los datos clínicos y demográficos del paciente, el régimen de dosificación utilizado, la indicación de MTF y las características farmacocinéticas del medicamento (61).

Sin duda, es crucial para la MTF una correcta estimación de los parámetros farmacocinéticos. A nivel individual, esta se realiza por tres métodos: regresión lineal, regresión no lineal y estimación Bayesiana (62).

La regresión lineal es uno de los primeros métodos utilizados, consiste en la obtención de una recta a partir de la transformación a logaritmo de los datos de concentración plasmática del fármaco en el tiempo, simplificando el tratamiento matemático de los datos, mientras que los métodos de regresión no lineal con múltiples iteraciones permiten trabajar los datos sin transformación y el análisis de cinéticas más complejas (63).

La estimación Bayesiana es un método cuyo objetivo es proveer un modelo paciente-específico, basado en la dosis, concentraciones plasmáticas y otros descriptores clínicos relevantes, a través de la combinación entre los valores de parámetros farmacocinéticos poblacionales con datos del individuo por medio de estadística Bayesiana (55).

El *software* farmacocinético Precise PK® realiza sus estimaciones a través de datos poblacionales y estadística bayesiana asumiendo un modelo de cinética lineal monocompartimental con infusión de orden cero para amikacina, considerando los siguientes factores de modificación: Pacientes críticamente enfermos o de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), pacientes quemados, pacientes hemato/oncológicos, pacientes con fibrosis quística, infantes prematuros, pacientes con persistencia del ductus arterioso (PDA) y ECMO (por sus siglas del inglés *Extracorporeal Membrane Oxygenation*) (64).

La farmacocinética poblacional consiste en un estudio farmacocinético en el que los datos de todos los individuos en una población se evalúan simultáneamente (65). Se realiza por medio de un modelo estructural que describa mecánicamente el curso del fármaco en el tiempo, modelos probabilísticos que describan la distribución de la variabilidad poblacional y modelos de covariables que cuantifiquen la influencia de factores demográficos, clínicos o individuales en la respuesta a través del tiempo (66), siendo un trabajo complejo que requiere experticia.

El comportamiento farmacocinético individual y poblacional de amikacina ha sido ampliamente descrito para pacientes adultos (44), en cambio, existen pocos estudios respecto del paciente pediátrico (67–69) y éstos presentan grandes diferencias metodológicas entre ellos (Tabla 4), por lo que no es posible establecer una tendencia.

Tabla 4. Comparación de estudios farmacocinéticos de amikacina en paciente pediátrico

Autor	Marik	Belfayol	Sherwin
Año	1991	1996	2013
Procedencia	Sudáfrica	Francia	EE. UU.
Metodología	2C NONLIN	1C FC-IND (Bay)	2C NONMEM
Pacientes	Crítico	Pediátrico	Quemado
Edad (años)	0,58	7	4,5
CL (L/h/Kg)	0,068	0,12	0,085
VD (L/Kg)	0,50	0,36	0,24

EE. UU.: Estados Unidos; 1C: cinética lineal de un compartimento; 2C: cinética lineal de dos compartimentos; NONLIN: *non linear model*; NONMEM: *non linear mixed-effect model*; FC-IND: farmacocinética individual; Bay: estimación Bayesiana

El paciente pediátrico está sujeto a constantes cambios fisiológicos relacionados con su nivel de crecimiento y desarrollo que hacen variar la respuesta farmacológica inter e intra paciente. A su vez, la gravedad del estado de salud del paciente crítico conlleva alteraciones farmacocinéticas que afectan en gran medida a las moléculas hidrofílicas como amikacina.

Dada la escasa información disponible del comportamiento de amikacina en este segmento etario de la población y, menos aún, en la población chilena, surge la necesidad de estudiar la farmacocinética de amikacina, concibiéndola como una herramienta que permita optimizar la terapia antimicrobiana.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un modelo farmacocinético para amikacina en paciente crítico pediátrico a partir de su monitorización terapéutica habitual en la práctica clínica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar sistemas de construcción de modelos farmacocinéticos: Modelo lineal, modelo no lineal y análisis bayesiano compartimental.

Identificar variables que influyan en la farmacocinética de amikacina dentro de esta población.

Definir el esquema de monitorización terapéutica de amikacina en paciente crítico pediátrico según parámetros FC/FD.

3 METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

3.1.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo, prospectivo y abierto de la monitorización terapéutica de amikacina en pacientes ingresados a la UPCP del HEGC (Santiago, Chile) entre mayo 2017 y octubre 2017. Se analizaron los datos de los pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de selección:

- Inclusión
 - Paciente recibiendo amikacina dentro de su esquema de tratamiento empírico o dirigido, y que le sea solicitada monitorización terapéutica de amikacina.

- Exclusión
 - Edad < 1 mes
 - Paciente con TRR al momento de la monitorización de amikacina

Durante el desarrollo del estudio no se requirieron muestras de sangre adicionales a las establecidas por los protocolos del hospital para la monitorización habitual de amikacina, por lo tanto, no se necesitó consentimiento informado de los padres.

Este estudio fue autorizado por la Unidad de Docencia e Investigación del HEGC y se enmarca en el proyecto FONDECYT N° 11150935 consentido por la misma entidad, con aprobación del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur (Anexo 1).

3.1.2 Características de los pacientes

Los datos obtenidos se registraron en una base de datos codificada diseñada especialmente para este trabajo (Anexo 2), en la que se consignó la siguiente información:

- Antecedentes personales
 - Código asignado.
 - Episodio de MTF de amikacina.
 - Sexo.
 - Término gestacional: Se clasificó en recién nacidos de término ($RNT \geq 37$ semanas de gestación) y recién Nacidos de pretérmino ($RNPT < 37$ semanas de gestación).
 - Fecha de nacimiento.
 - Edad: Calculada al día de la monitorización.
 - Características antropométricas: Peso (Kg), talla (cm) y superficie corporal (m^2). En caso que no existiera registro de la talla y fuera inviable medir al paciente, se estimó por medio de las curvas de la Organización Mundial de la Salud en menores de 6 años y las curvas del *Centers for Disease Control and Prevention – National Center for Health Statistics* (CDC/NCHS) para niños mayores de 6 años (70,71).
- Antecedentes mórbidos
 - Diagnóstico y comorbilidades: Diagnóstico al momento del ingreso, monitorización y egreso de la UPCP.
 - Días en ventilación mecánica invasiva (VMI).

- Infecciosos: microorganismo aislado, tipo de cultivo y concentración inhibitoria mínima (CIM) para amikacina.
- Pruebas bioquímicas: Albúmina (g/dL), creatinina sérica (Scr) (mg/dL) y nitrógeno ureico (mg/dL).
- Velocidad de filtración glomerular estimada (eVFG) a través de la fórmula de Schwartz original (Ec. 1) para infantes menores de un año y de la fórmula actualizada (Ec. 2) para infantes mayores de un año, niños y adolescentes (72,73).

$$eVFG = k * \frac{Talla (cm)}{Scr (mg/dL)} \quad (Ec. 1)$$

$$eVFG = 0,413 * \frac{Talla (cm)}{Scr (mg/dL)} \quad (Ec. 2)$$

Donde,

$k = 0,33$ para Infantes RNPT < 1 año

$k = 0,45$ para Infantes RNT < 1 año

Se definió como *clearance* renal aumentado (CRA) a una eVFG o $CL_{cr} > 160$ mL/min/1,73 m² según el trabajo de Avedissian y cols. (74).

- Fármacos concomitantes.
- Datos de enfermería: Balance hídrico de 24 horas (mL), diuresis urinaria (mL/Kg/h) y balance hídrico acumulado. El último se calculó como la sumatoria de los balances hídricos de 24 horas calculados en las hojas de enfermería desde el ingreso del paciente a la UPCP. En casos de pacientes con estadías prolongadas (>2 meses) se consideró sólo la última semana de estadía en la UPCP.

- Administración y monitorización de amikacina
 - Administración: Fecha inicio tratamiento, días UPC previos al inicio, dosis (mg), dosis/Kg (mg/Kg), tiempo de infusión (h), frecuencia de administración, hora de administración.
 - Monitorización: Dosis administradas antes de la monitorización, fecha y hora toma de muestra, concentraciones a los tiempos de muestreo (mg/L).
 - Fecha término de tratamiento y días de tratamiento.

3.2 DOSIFICACIÓN DE AMIKACINA Y TOMA DE MUESTRAS

Durante el periodo de toma de datos, se contó con amikacina solución inyectable de 50 mg/mL y 250 mg/mL de Laboratorio Sanderson S.A., quién tiene una licitación vigente con el HEGC hasta el año 2019 (Anexo 3).

Amikacina fue almacenada a temperatura ambiente y se administró en diluciones de 0,25-5 mg/mL, máximo 10 mg/mL, de acuerdo al Manual de Medicamentos endovenosos del Hospital (75), en infusión de 0,5 horas en niños mayores de tres meses y de 1 hora en menores de tres meses según uso habitual en HEGC.

La administración de amikacina fue realizada bajo el protocolo del HEGC en dosis de 15 mg/Kg/día con un máximo de 1000 mg/día en intervalos de 24 horas siguiendo un esquema de dosificación una vez al día (*once-daily doses*), salvo en casos aislados en que según criterio clínico fue necesario ajustar dosis, intervalo de administración y/o tiempo de infusión.

La monitorización de niveles plasmáticos se efectuó tomando un nivel *peak* (C_{peak}) 1 h post infusión de 0,5 h, y un nivel valle adelantado tomado seis horas desde el inicio de la administración (C_{6H}) según protocolo (Anexo 4). Los valores de referencia para la MTF fueron para C_{peak} entre 20 y 40 mg/L y para C_{6H} entre 2 y 7 mg/L. Las muestras

fueron recolectadas en micro tubos tapa verde Vacutainer® (Becton-Dickinson) con heparina de litio de 2 mL.

En la práctica clínica diaria, se definió como una monitorización terapéutica de amikacina la monitorización de una dosis de amikacina, ya sea con uno o dos niveles plasmáticos. Se utilizó el *software* Precise PK® V.17.08.11 (Healthware Inc., San Diego, Ca.) para la estimación de parámetros farmacocinéticos y concentraciones plasmáticas a distintos tiempos.

3.3 ANÁLISIS DE MUESTRAS Y PRUEBAS BIOQUÍMICAS

El análisis de las muestras y pruebas bioquímicas registradas se llevó a cabo en el Laboratorio de Bioquímica del HEGC.

Amikacina fue cuantificada en plasma a través de un inmunoensayo por interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS por sus siglas del inglés *kinetic interaction of microparticles in solution*) en equipo COBAS c 501 de Roche/Hitachi. El intervalo de medición del test varía entre 0,8 – 40 mg/L (Anexo 5).

La determinación de Scr y nitrógeno ureico se realiza en equipo COBAS c 501 mediante reacción colorimétrica-cinética de Jaffé y reacción cinética de dos fases con ureasa, respectivamente.

3.4 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

Para el análisis farmacocinético de amikacina se consideró un modelo de infusión de un compartimento con cinética de eliminación lineal, el que se usó para determinar los parámetros farmacocinéticos $T_{1/2}$, CL , VD y ABC (Ec. 3-8) a través de tres métodos a comparar descritos a continuación.

$$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k} \quad (\text{Ec. 3})$$

$$C_{m\acute{a}x} = C_0 \cdot e^{-kT} \quad (\text{Ec. 4})$$

$$VD = \frac{k_0}{k \cdot C_{m\acute{a}x}} \cdot (1 - e^{-kT}) \quad (\text{Ec. 5})$$

$$CL = VD \cdot k \quad (\text{Ec. 6})$$

$$ABC = \frac{\text{Dosis}}{CL} \quad (\text{Ec. 7})$$

$$C_t = \frac{k}{k \cdot VD} \cdot (1 - e^{-kT}) \cdot e^{-kt} \quad (\text{Ec. 8})$$

Donde

- k = valor de pendiente o constante de velocidad de eliminación (h^{-1}) de AMK
- k_0 = velocidad de infusión (mg/h) de AMK
- T = tiempo de infusión (h) de AMK
- t = tiempo post infusión (h)
- $C(t)$ = concentración plasmática de amikacina a tiempo t (mg/L)
- CL = valor de *clearance* del fármaco (L/h)

3.4.1 Métodos de estimación de parámetros farmacocinéticos individuales

Se estimaron los parámetros farmacocinéticos individuales a partir de las ecuaciones 3-8 y de la constante de velocidad de eliminación obtenida a partir de los métodos de regresión lineal, regresión no lineal y método bayesiano.

A) Método de regresión lineal

Se realizó una regresión lineal (Excel® 2016) de dos puntos a partir de los logaritmos naturales de las concentraciones de amikacina obtenidas por MTF, C_{peak} y C_{6H} , denominado método A2.

A través del mismo mecanismo, se realizó una regresión lineal de tres puntos, denominado método A3, a partir de las concentraciones log-transformadas C_{peak} , C_{6H} y C_{12H} . Esta última concentración de amikacina se obtuvo por medio de estimación bayesiana (Precise PK®).

En ambos casos, se construyó una recta de la forma:

$$y = mx + c \quad (\text{Ec. 9})$$

Donde

y = variable en el eje de las ordenadas correspondiente a concentración plasmática (mg/L)

m = pendiente o constante de velocidad de eliminación (h^{-1})

x = variable en el eje de las abscisas correspondiente a tiempo (h)

c = intercepto en el eje ordenado correspondiente al anti logaritmo de la concentración plasmática de amikacina a tiempo cero (C_0).

B) Método de regresión no lineal

Se realizó una regresión no lineal de dos puntos por aproximación iterativa de tipo exponencial, por método de mínimos cuadrados (Graphpad Prism® 7,02) de las concentraciones plasmáticas de amikacina obtenidas por MTF C_{peak} y C_{6H} , denominado método B2.

A través del mismo mecanismo, se realizó una regresión lineal de tres puntos, denominado método B3, a partir de las concentraciones C_{peak} , C_{6H} y C_{12H} . Esta última concentración de amikacina se obtuvo por medio de estimación bayesiana (Precise PK®).

Se generó una curva de la forma:

$$y = A \cdot e^{-kt} \quad (\text{Ec. 10})$$

Donde,

y = variable en el eje de las ordenadas correspondiente a concentración plasmática de amikacina (mg/L)

e = número euler correspondiente a la base de la expresión exponencial

A = intercepto en el eje ordenado correspondiente a la concentración plasmática de amikacina a tiempo cero (C_0)

k = constante equivalente a la constante de velocidad de eliminación (h^{-1})

t = variable en el eje de las abscisas correspondiente a tiempo (h)

C) Método bayesiano

A través del *software* farmacocinético Precise PK® se obtuvieron, a partir de los niveles plasmáticos monitorizados de amikacina junto con los datos clínicos y demográficos del paciente, los parámetros farmacocinéticos individuales, denominado método C.

A partir de los tres métodos (A, B y C) se estimaron las concentraciones al término de la infusión ($C_{m\acute{a}x}$), antes de la siguiente dosis, es decir, a las 24 horas post administración ($C_{m\acute{i}n}$), y se recalcularon las concentraciones plasmáticas de amikacina obtenidas por MTF, las que se designaron como concentración plasmática estimada

peak (C_{e_peak}) y de seis horas (C_{e_6H}), con lo que se construyó un perfil concentración plasmática de amikacina vs tiempo para cada método como se ilustra en la Figura 2.

Se calculó el error correspondiente a cada método (A, B y C) siguiendo el modelo de mínimos cuadrados ponderados donde la suma de cuadrados (SS) equivalente al error residual se expresó según:

$$SS = \sum (C_{obs} - C_{est})^2 \quad (\text{Ec. 12})$$

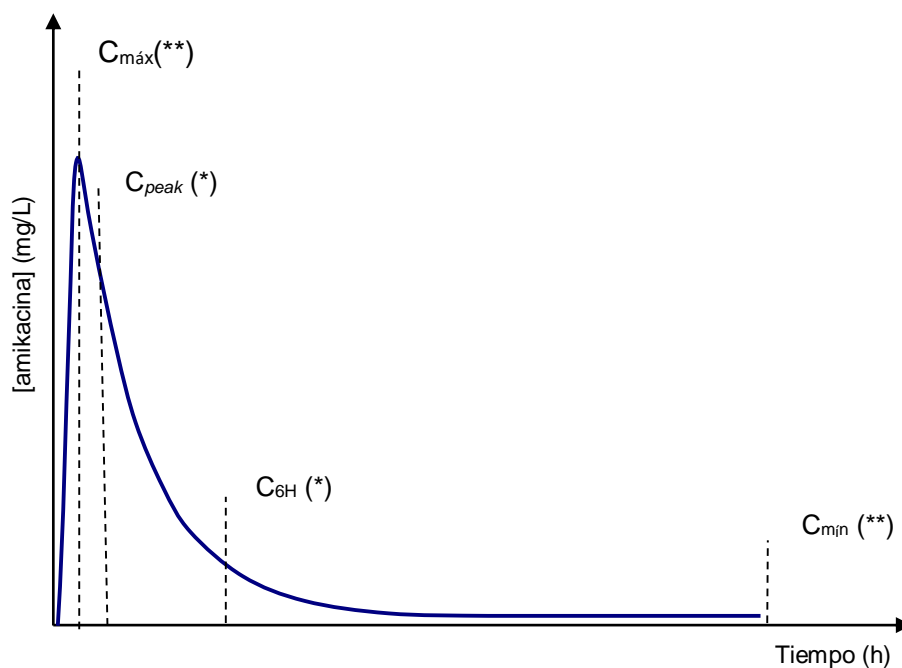


Figura 2. Esquema del perfil concentración plasmática de amikacina versus tiempo.

La figura muestra un diagrama de las concentraciones estimadas y medidas para la construcción del perfil farmacocinético de amikacina.

3.5 IDENTIFICACIÓN DE COVARIABLES

Se buscó relación entre el fenómeno *clearance* renal aumentado y las variables edad, presencia de sepsis/shock séptico, requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) o uso de drogas vasoactivas.

Se estudió el comportamiento del CL y VD en función de distintas covariables para identificar la relación entre ellos, si existiese. Se graficó el parámetro farmacocinético versus la covariable, y se buscó la mejor curva según coeficiente de determinación. Las covariables utilizadas fueron: sexo, edad, peso, talla, eVFG y balance hídrico de 24 horas (BH₂₄) y acumulado (BH_{ac}).

3.6 ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS/FARMACODINÁMICOS

Se definió como cumplimiento FC/FD para amikacina una $C_{m\acute{a}x}/CIM = 8 - 10$ y un $ABC/CIM > 70$ (47). El ABC se calculó según ecuación 7. Se calcularon los parámetros FC/FD a partir de los tres métodos de estimación de parámetros individuales. En caso de monitorizaciones sin microorganismo aislado y, por lo tanto, sin un valor de corte de CIM, se asignó una $CIM = 4$ para la estimación de parámetros FC/FD.

En función de los resultados obtenidos a partir de los puntos 3.4 y 3.6 se propuso un esquema de monitorización de amikacina.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluó la normalidad de los datos descriptivos a través de la prueba de Shapiro-Wilks, los resultados se expresan como la mediana con su rango inter cuartil [RIQ].

La comparación entre dos grupos se hizo por medio de la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas. En caso de variables dicotómicas, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se asignó un valor p con umbral alfa de 0,05 para significancia estadística.

La comparación de más de dos grupos se realizó a través del método *one-way* ANOVA utilizando la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Para evaluar el desempeño FC/FD según cada parámetro se aplicó la prueba exacta de Fisher con un intervalo de confianza del 95%.

El registro de datos, análisis de resultados y gráficos se realizó en Excel 2016 (Microsoft Office 365 ProPlus).

El análisis estadístico y elaboración de gráficos se realizó en GraphPad Prism 7.02 (GraphPad Software, Inc.).

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Durante el periodo, se realizó MTF con niveles plasmáticos de amikacina a 46 pacientes con 74 MTF asociadas. De ellos, se incluyeron 40 pacientes a los que se asociaron 59 monitorizaciones (Figura 3).

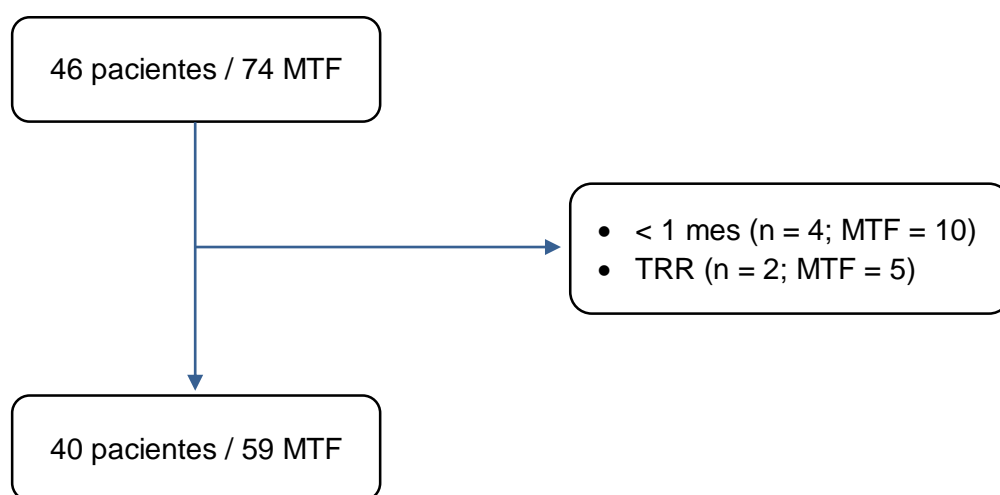


Figura 3. Pacientes y monitorizaciones incluidos durante el periodo de estudio

MTF: monitorización terapéutica de fármacos; TRR: terapias de reemplazo renal

De los 40 pacientes estudiados, 23 eran de sexo masculino, fueron principalmente infantes con una mediana de edad de un 1,5 años y 12 Kg aproximadamente. La mediana de creatinina fue de 0,2 mg/dL, con un valor de CL_{cr} por sobre el rango normal, pudiendo clasificarse a los pacientes en dos grupos según su velocidad de filtración glomerular.

Un tercio (22/59) de los diagnósticos de administración de amikacina corresponden a neumonía, mientras que una cuarta parte (15/59) corresponde a shock séptico. Fue posible aislar e identificar al agente etiológico causante de la infección por la que se

administró amikacina para menos de la mitad de las monitorizaciones, siendo el principal patógeno *Klebsiella pneumoniae* (Tabla 5).

Tabla 5. Descripción de los pacientes estudiados

	n
Pacientes	
Monitorizaciones	59
Sexo (Hombres/Mujeres)	23/17
	Mediana [RIQ]
Edad (años)	1,5 [8]
Peso (Kg)	11,8 [8,1]
Talla (cm)	80 [37]
Creatinina sérica (mg/dL)	0,2 [0,2]
Nitrógeno ureico (mg/dL)	8,5 [6,4]
CL_{cr} (mL/min/1,73 m ²)	177 [124]
CRA* (n = 27)	226 [116]
S/CRA (n = 13)	118 [59]
Diagnóstico	
Neumonía**	22/59
Shock séptico	15/59
Esquema antibiótico	15
Triasociado	36/59
Microorganismo aislado	27/59
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11/27
Estadía total UPCP (días)	11,5 [9,5]

*CRA: *Clearance* renal aumentado (CL_{cr} > 160 mL/min/1,73m²)

**Diagnóstico de neumonía incluye casos de neumonía asociada a ventilación mecánica

4.1.1 Administración y monitorización de amikacina

La mediana de dosis de amikacina fue de 15 mg/Kg, valor que corresponde a lo establecido por la manual de medicamentos del hospital y monitorizada entre la segunda y la tercera dosis, siendo iniciada al tercer día de hospitalización en la UPCP, con una mediana de duración de tratamiento igual a ocho días (Tabla 6).

Se asociaron 1,5 monitorizaciones por pacientes en promedio, siendo 15 los pacientes con más de una MTF, sin encontrarse asociación estadísticamente significativa con los diagnósticos y el número de monitorizaciones requeridas (neumonía 5/15 y shock séptico 8/15; $p = 0,083$).

Tabla 6. Descripción del uso y monitorización terapéutica de amikacina en los pacientes estudiados

MTF (n)	59
Pacientes (n)	40
Dosis AMK (mg/Kg)	15 [1,03]
Dosis recibidas antes de la primera MTF (n)	1,5 [2]
Estadía UPCP previo inicio de AMK (días)	3 [7]
MTF/paciente	1,5
C_{peak} (mg/L)	24,3 [8,8]
C_{6H} (mg/L)	3,9 [3,7]
Duración tratamiento con AMK (días)	8 [7]

UPCP: unidad de paciente crítico pediátrico; AMK: amikacina; MTF: monitorización terapéutica de fármacos

La monitorización terapéutica de amikacina contempló la medición de 57 concentraciones *peak* y 54 concentraciones valle adelantadas (C_{6H}). En el perfil concentración plasmática de amikacina vs tiempo construido a partir de estos datos (Figura 4), se observa que existe cierta dispersión respecto del horario de toma de muestras y, según muestra la regresión lineal, una tendencia a eliminar el fármaco previo a las 12 horas post administración.

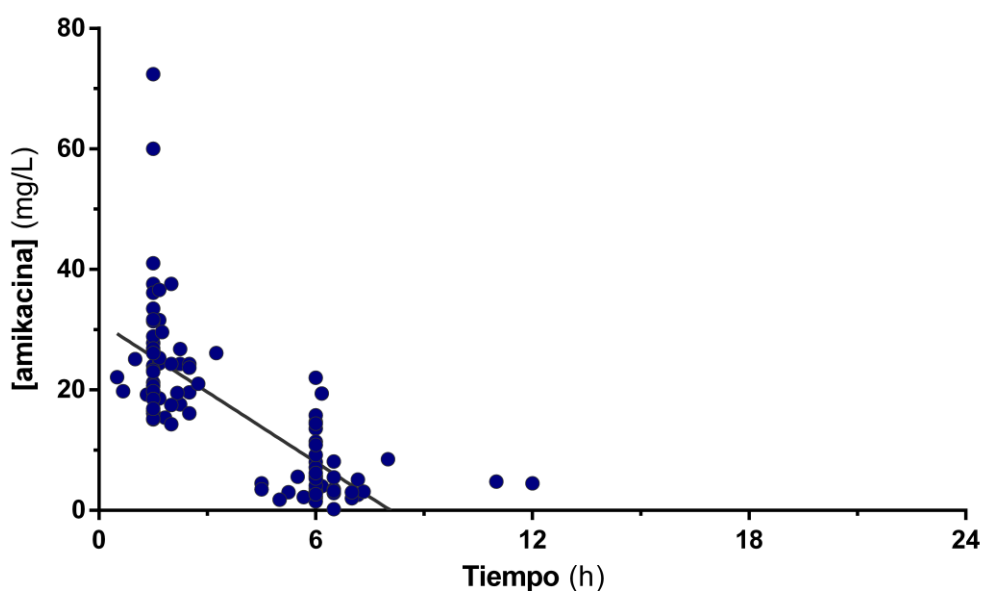


Figura 4. Perfil concentración plasmática de amikacina versus tiempo, obtenido de la monitorización terapéutica

4.1.2 Clearance renal aumentado

Al analizar los valores de CL_{cr} , se encontró una mediana muestral por sobre lo que en la literatura está descrito como *clearance* renal aumentado para el paciente crítico pediátrico, que corresponde a un valor de $CL_{cr} > 160 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$, medido por creatinina urinaria (74). De acuerdo con el CL_{cr} estimado se obtuvo dos grupos de pacientes: con CRA y sin CRA.

Este hallazgo se observó en tres de cada cinco pacientes (27/40) con una mediana de CL_{cr} significativamente mayor, lo que se asoció con una menor concentración valle de amikacina (Figura 5-6 y Tabla 7).

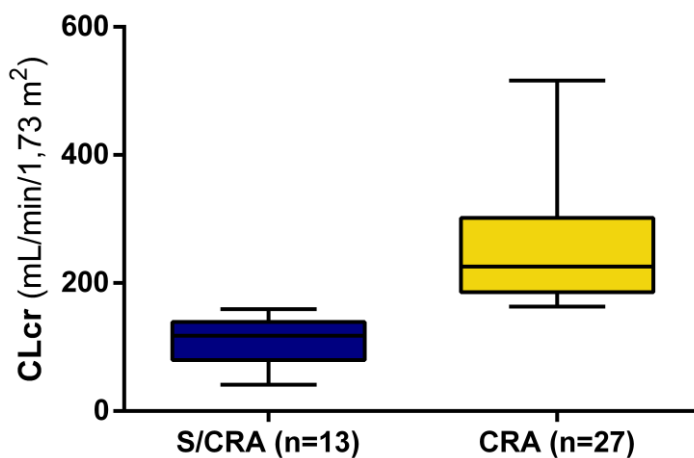


Figura 5. Mediana de *clearance* de creatinina según presencia o ausencia de *clearance* renal aumentado

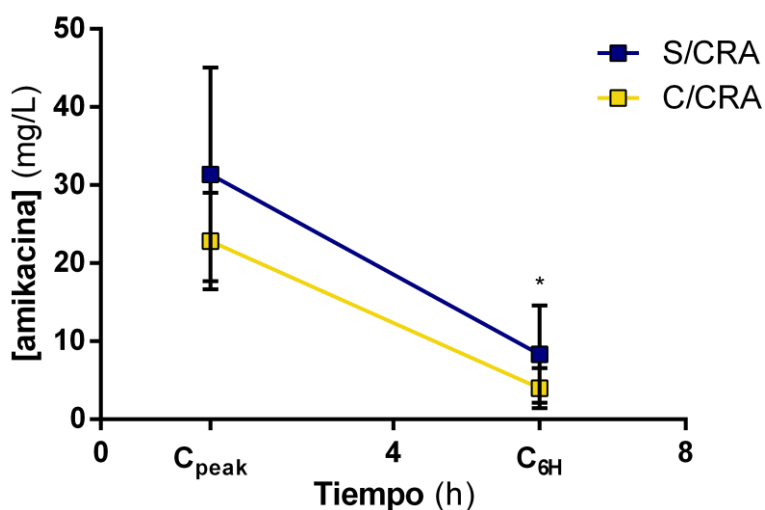


Figura 6. Concentraciones plasmáticas de amikacina medidas en pacientes con y sin *clearance* renal aumentado

Al comparar la relación entre la edad, estados séptico, requerimiento de ventilación mecánica invasiva o el uso de drogas vasoactivas, no se encontró diferencia para los pacientes con o sin CRA (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación entre pacientes con y sin clearance renal aumentado

	S/CRA	CRA	valor-p
Pacientes	13	27	
Sexo, mujer	7/13	10/27	0,496
Edad (años)	1,2 [11,8]	1,8 [6,5]	0,334
Cl_{cr} (mL/min/1,73 m²)	118 [59]	226 [116]	0,0001*
C_{peak} (mg/L)	26,5 [9,1]	23,3 [8,3]	0,052
C_{6H} (mg/L)	4,5 [4,3]	3,2 [2,9]	0,049*
Sepsis o Shock séptico	2/13	13/27	0,080
Requerimiento de VMI	9/13	21/27	0,700
Uso de drogas vasoactivas	5/13	12/27	0,740

Cl_{cr}: *clearance* de creatinina. CRA si CL_{cr} > 160 mL/min/1,73 m²

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

CRA: *clearance* renal aumentado; VMI: ventilación mecánica invasiva

4.2 MODELOS FARMACOCINÉTICOS

Se analizaron los datos obtenidos de los distintos métodos (A2, A3, B2, B3 y C), calculando los parámetros farmacocinéticos individuales y el error residual entre las concentraciones observadas y las predichas, así como la suma del error para cada método (Tabla 8).

Tabla 8. Resumen parámetros farmacocinéticos según método de estimación individual

	K (h ⁻¹)	T ½ (h)	VD (L)	CL (L/h)	ABC (mg*h/L)	∑error [§]
A2	0,362 [0,209]	1,9 [1,1]	3,8 [4,2]	1,6 [2,1]	112 [29]	214
A3	0,379 [0,167]	1,8 [0,8]	4,1 [4,9]	1,8 [2,3]	108 [70]	111987
B2	0,362 [0,209]	1,9 [1,2]	3,8 [4]	1,5 [1,9]	113 [75]	32
B3	0,363 [0,173]	1,9 [0,9]	3,9 [4,3]	1,6 [2,3]	117 [78]	110495
C	0,385 [0,184]	1,8 [0,9]	3,8 [4,6]	1,6 [2,2]	107 [63]	2879

[§]Suma del error calculado por mínimos cuadrados

Métodos de estimación de parámetros farmacocinéticos individuales: Regresión lineal de dos puntos (A2); regresión lineal de tres puntos (A3); regresión no lineal de dos puntos (B2); regresión no lineal de tres puntos (B3); método bayesiano (C).

Al comparar los distintos métodos de estimación para cada parámetro farmacocinético, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre sus promedios.

Cuando se aplicó la misma prueba para el error asociado a cada método, no se encontró diferencias entre los métodos A2-A3 y B2-B3. Debido al alto error asociado a los métodos A3 y B3, ambas regresiones de tres puntos incluyendo concentración estimada C_{12H}, éstos fueron excluidos, dejando como única nomenclatura para la regresión lineal la letra A, y para la regresión no lineal la letra B.

Al estimar la concentración máxima de amikacina, $C_{m\acute{a}x}$, las medianas para los tres métodos fueron similares, sin encontrarse diferencias estadísticas entre ellas. No obstante, con los métodos de regresión lineal y no lineal se estimó una $C_{m\acute{a}x}$ mayor a 100 mg/L en tres monitorizaciones, valores que quedaron excluidos de la gráfica. Los valores de $C_{m\acute{i}n}$ fueron similares para los tres métodos, siendo todos cercanos a 0 mg/L (Figura 7).

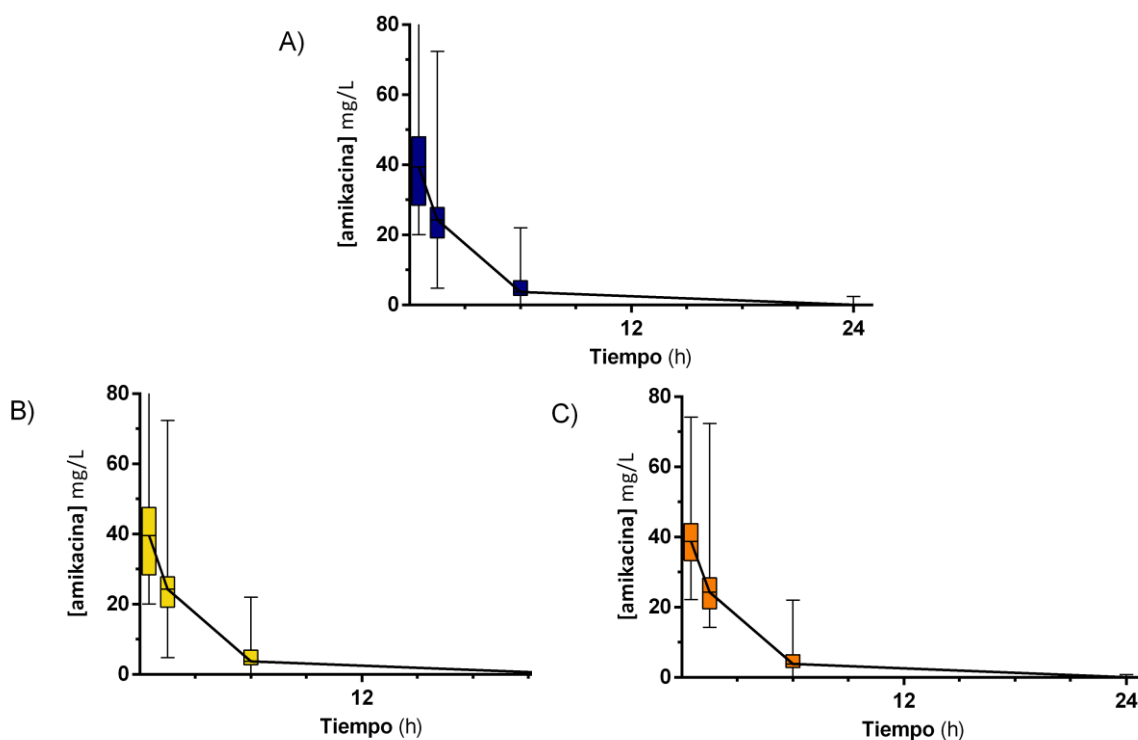


Figura 7. Perfil farmacocinético de concentración plasmática estimada de amikacina versus tiempo según métodos de estimación individual

A: Regresión lineal; B: Regresión no lineal; C: Método bayesiano. En los modelos A y B los valores de rango mayores a 80 mg/L quedaron excluidos de la gráfica (valor máximo de $C_{m\acute{a}x}$ > 200 mg/L).

Al revisar el nivel de predicción de los métodos, se observó una alta correlación entre las concentraciones observadas y las estimadas para los tres modelos con que se continuó el análisis, la que bordea un $r^2 = 0,95$ (Figura 8).

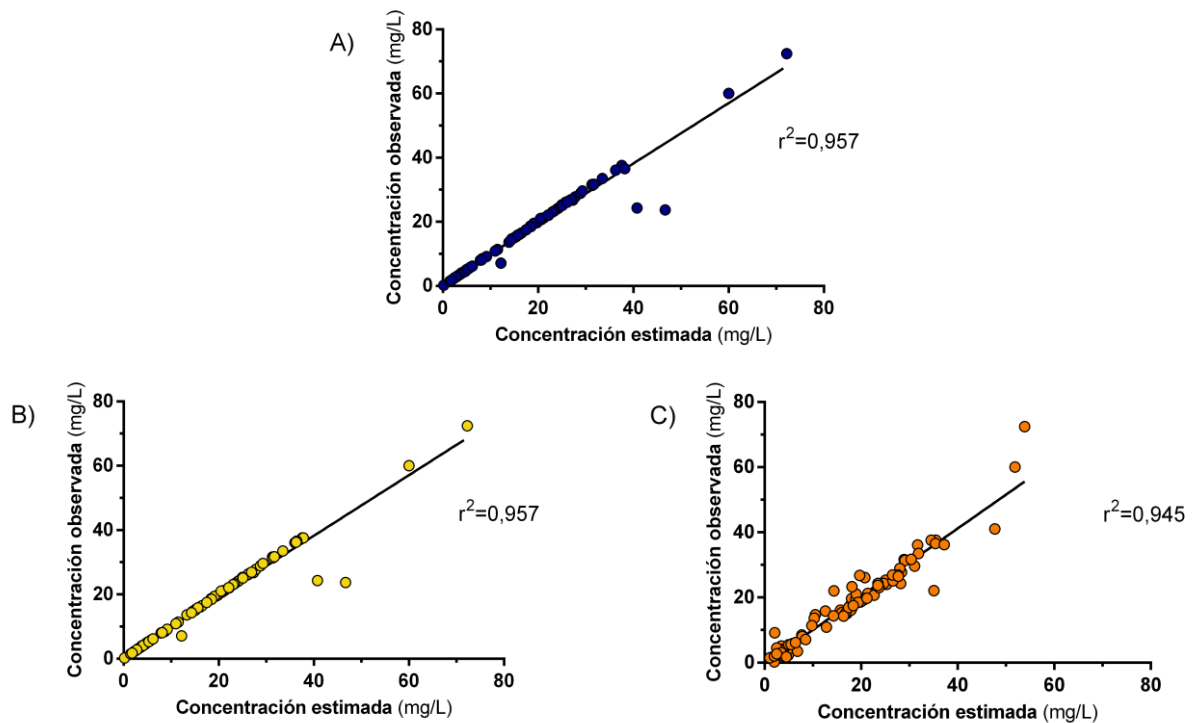


Figura 8. Relación entre la concentración plasmática observada de amikacina versus concentración estimada de amikacina por modelo evaluado según métodos de estimación

Concentración estimada de amikacina se obtuvo para cada método de estimación de parámetros farmacocinéticos individuales: Regresión lineal (A); regresión no lineal (B); método bayesiano (C).

A pesar de que, cuando se emplea el método bayesiano para predecir la concentración plasmática de amikacina hay más error respecto de los métodos de regresión, la estimación de concentraciones máximas presenta un rango más acotado y cercano a lo biológicamente plausible de acuerdo con las características de amikacina.

En consideración a lo anterior y a que los parámetros farmacocinéticos estimados no difieren entre los tres métodos, se escogió el método bayesiano para continuar con los análisis de covariables y parámetros FC/FD.

4.3 IDENTIFICACIÓN DE COVARIABLES

De las covariables evaluadas para CL se encontró una relación lineal entre el parámetro farmacocinético y la edad y el peso ($r^2=0,780$ y $r^2=0,883$) mientras que, al evaluar CL en función de la talla, se asoció una tendencia sigmoidea ($r^2=0,917$). El sexo y velocidad de filtración glomerular no demostraron tener relación con la distribución de CL, ni siquiera al separar en función de los datos de CRA (Figura 9).

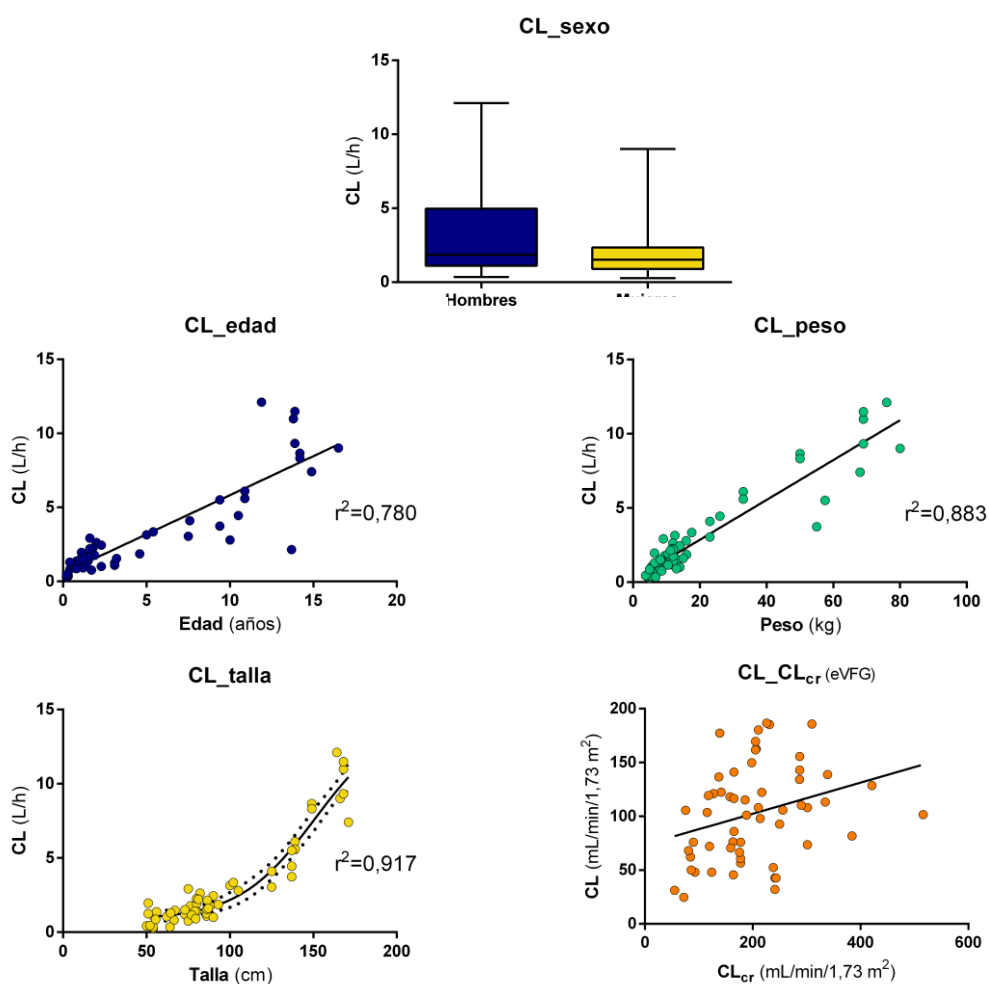


Figura 9. Evaluación gráfica de posibles covariables para el parámetro farmacocinético *clearance*.

CL_edad: clearance en función de la edad; CL_talla: clearance en función de la talla; CL_peso: clearance en función del peso; CL_CLcr: clearance en función de *clearance* de creatinina (velocidad de filtración glomerular)

En el caso de VD, se encontró una relación similar con las covariables edad, peso y talla ($r^2=0,776$; $r^2=0,904$; $r^2=0,917$), al evaluar el balance hídrico del día de la monitorización se asoció una curva polinómica de tercer orden, mientras que el sexo y el balance hídrico acumulado no presentaron relación con el parámetro farmacocinético (Figura 10).

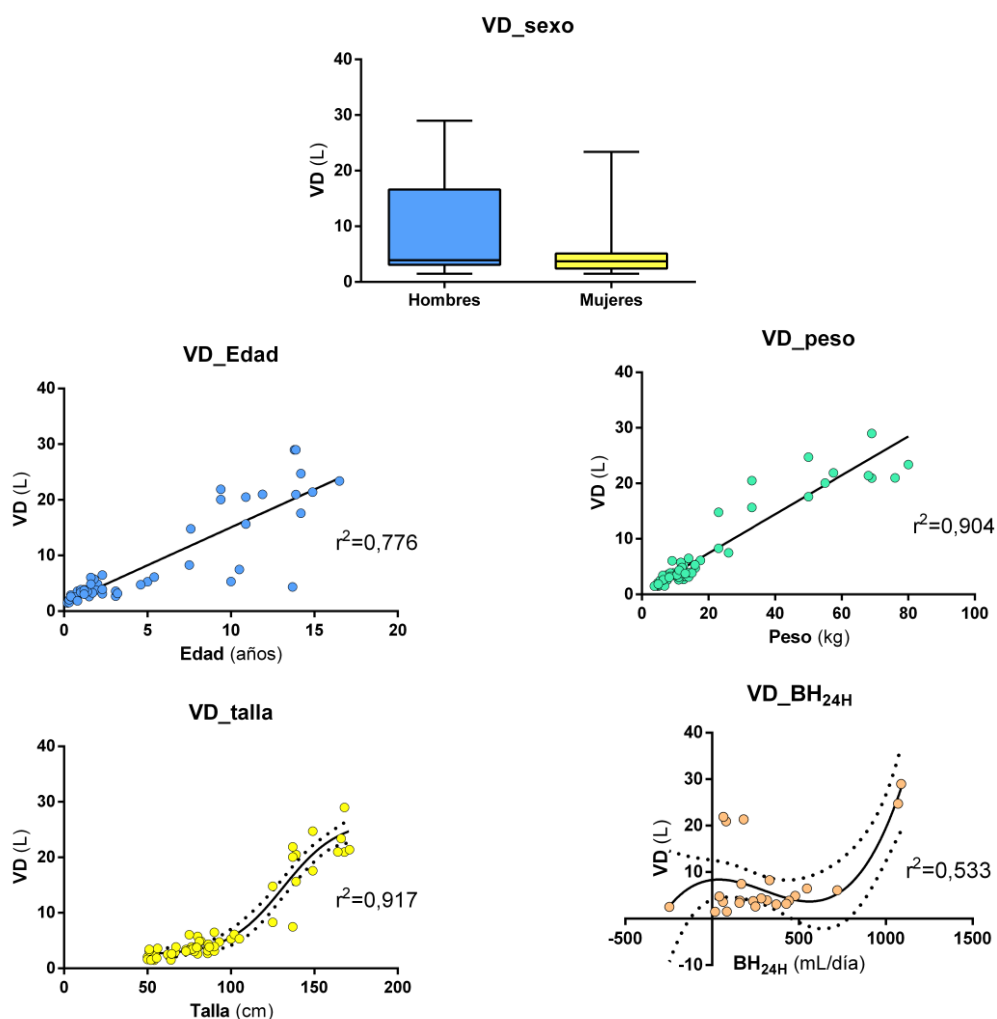


Figura 10. Evaluación gráfica de posibles covariables para el parámetro farmacocinético volumen aparente de distribución.

VD_edad: volumen de distribución en función de la edad; VD_talla: volumen de distribución en función de la talla; VD_peso: volumen de distribución en función del peso; VD_BH_{24H}: volumen de distribución en función del balance hídrico del día de la monitorización de amikacina.

4.4 ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS/FARMACODINÁMICOS

Al evaluar los objetivos terapéuticos en función de parámetros FC/FD, se observó un mayor cumplimiento bajo criterio $C_{m\acute{a}x}/CIM$ que ABC/CIM (50/59 y 3/59; $p < 0,0001$), de modo que, con el esquema de administración actual de amikacina, se logra una concentración máxima según lo esperado pero ésta no se mantiene a lo largo del tiempo (ABC) en la mayoría de las monitorizaciones (Figura 11). Los valores obtenidos se muestran en la Tabla 9.

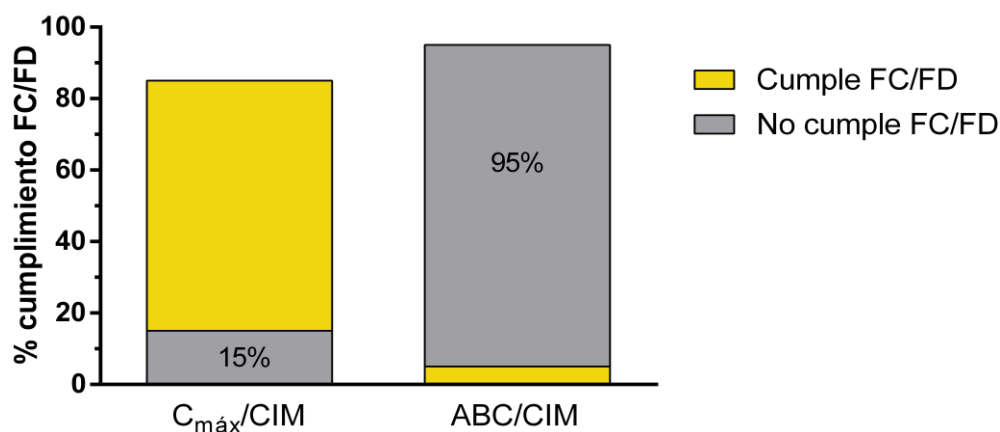


Figura 11. Evaluación del cumplimiento de los parámetros farmacocinético/farmacodinámico de amikacina

MTF: Monitorización terapéutica de fármacos; $C_{m\acute{a}x}/CIM$: parámetro concentración dependiente; ABC/CIM : parámetro FC/FD mixto, concentración y tiempo dependiente

Tabla 9 Resumen parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos

$C_{m\acute{a}x}$ (mg/L)	39 [11]
CIM (mg/L)	4 [2]
ABC (mg*Kg/L)	107 [63]
$C_{m\acute{a}x}/CIM$	11 [7]
ABC/CIM	34 [24]

$C_{m\acute{a}x}$: concentración máxima; CIM: concentración inhibitoria mínima; ABC: área bajo la curva concentración plasmática versus tiempo. Los resultados se expresan como la mediana [RIQ].

5 DISCUSIÓN

Amikacina es parte del grupo de fármacos que cuenta con aprobación para su uso en pediatría, estando incluso autorizado en recién nacidos prematuros. Aunque su farmacocinética se ha descrito en pacientes adultos y neonatos, existen pocos estudios que abarquen la población crítica pediátrica, y menos aún que consideren la población de Chile.

A pesar de que la monitorización terapéutica de aminoglucósidos se inició por seguridad, es baja la incidencia de nefro y ototoxicidad, siendo el foco de la mayoría de los estudios farmacocinéticos en el paciente crítico pediátrico la optimización de la dosis para minimizar riesgos y mantener la eficacia (27).

Desde finales del siglo pasado, la eficacia terapéutica antimicrobiana en el paciente crítico tiene un lugar dentro de las preocupaciones de la farmacología clínica dada las importantes fluctuaciones farmacocinéticas que presenta este grupo. Para los aminoglucósidos, esto se tradujo en el cambio de esquema de administración multidosis por uno de intervalo extendido con el fin de potenciar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos medicamentos (59,67).

En este trabajo, se evaluó la farmacocinética individual de 40 pacientes, con 1,5 monitorizaciones terapéuticas de amikacina por paciente, es decir, en caso de algunos individuos se realizó más de una monitorización. La edad de los pacientes estudiados es cercana al año de vida, por lo que se esperaba encontrar variaciones farmacocinéticas asociadas a esta etapa pediátrica, como una función renal estabilizada y volumen de distribución aumentado respecto a la población adulta, según las características descritas en la Tabla 2.

Amikacina es un antibiótico con gran cobertura hacia bacterias Gram negativas, por lo que se usa principalmente en el tratamiento de infecciones graves en esquemas tanto empíricos como dirigidos, por lo que no es de extrañar que entre los principales

diagnósticos observados se encuentren el shock séptico y la NAVM. El esquema triasociado en el que se encontró formando parte durante las monitorizaciones, indica el uso de esquemas de amplio espectro, coincidente con el tratamiento para los diagnósticos durante los primeros días de tratamiento (42).

La monitorización terapéutica de amikacina se realizó según protocolo interno del hospital encontrándose los niveles medidos dentro del rango aceptado, con la dosis estándar de 15 mg/Kg/día administrada en intervalo extendido de 24 horas. Sin embargo, no todas las monitorizaciones se realizaron tomando un nivel *peak* y C_{6H} , quedando siete MTF con una sola medición.

Pese a que la incidencia de injuria renal aguda en el paciente crítico pediátrico podría ser alta (76,77), el 68% de los pacientes presentó al menos un episodio de *clearance* renal aumentado. La prevalencia para este fenómeno se ha descrito en el paciente crítico adulto entre un 18 – 85% (31,78–82), mientras que Avedissian y cols. en su estudio en población crítica pediátrica señala un 12% (74).

Los pacientes con CRA presentaron una velocidad de filtración glomerular dos veces mayor respecto de los pacientes sin CRA y una C_{6H} de amikacina significativamente menor como se observa en la Figura 6, lo que era de esperar en un escenario de hiperfiltración. A pesar de esto, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones *peak* y los parámetros farmacocinéticos entre ambos grupos.

La evaluación de CRA en la muestra estudiada presenta limitaciones, por lo que sus resultados no son extrapolables: En primer lugar, se definió CRA en función del CL_{cr} estimado por fórmula de Schwartz, con creatinina sérica como marcador, que presenta numerosas desventajas en el paciente crítico pediátrico, a pesar de ser ampliamente utilizada en la práctica clínica (83).

En segundo lugar, la medición de CRA según sus principales investigadores, debe realizarse a partir de la medición de filtración glomerular por medio de la cuantificación de creatinina urinaria en intervalos de tiempo variables, existiendo una pobre

correlación entre la estimación por creatinina sérica respecto de la medición por creatinina urinaria (84). Sin embargo, la medición de este último marcador no es una práctica regular del HEGC y no pudo ser contemplado en este estudio.

Aunque la estimación de parámetros farmacocinéticos individuales puede realizarse por distintos métodos, el de preferencia según la literatura es el de estimación bayesiana, ya que combina datos de cada paciente como individuo con parámetros farmacocinéticos poblacionales para cada fármaco. Su principal inconveniente es la necesidad de un *software* especializado, que requiere el pago de una licencia y personal capacitado en su utilización, por lo que no está disponible ampliamente en la práctica clínica local.

En este contexto, se decidió comparar los métodos de estimación de parámetros farmacocinéticos individuales por regresión lineal, no lineal y Bayesiano. El análisis de los métodos evaluados no arrojó diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de los parámetros farmacocinéticos estimados, pero sí se asoció un mayor error a los modelos de regresión que incluyeron un tercer punto, por lo que fueron excluidos.

Si bien la estimación de parámetros farmacocinéticos podría realizarse por cualquiera de los métodos evaluados, los métodos de regresión no pueden ser aplicados cuando existe una monitorización con un solo nivel plasmático, dejando como método más versátil la estimación Bayesiana.

Por su parte, cuando se realizó el perfil farmacocinético concentración plasmática de amikacina versus tiempo, con los niveles estimados para las concentraciones máxima, *peak*, de seis horas y mínima no se observaron diferencias estadísticas entre las medianas de las concentraciones estimadas. No obstante, el rango observado para la $C_{m\acute{a}x}$ con los métodos de regresión varía entre los 20 – 200 mg/L, cuyo límite superior difícilmente se acerque a la realidad, provocando una sobrestimación del parámetro $FC/FD C_{m\acute{a}x}/CIM$, lo que dará una idea equivocada del éxito de la terapia.

Para continuar con el análisis de los resultados obtenidos, se escogió por las razones antes expuestas los datos extraídos por método de estimación Bayesiano. Se estimó una mediana de CL de 1,6 (L/h) y 3,8 (L) para VD, mientras que en la revisión de Marsot y cols. de estudios farmacocinéticos de amikacina en paciente crítico adulto la mediana de CL total fue de 4 L/h y para VD central 18,6 L, con lo que se estima un T_{1/2} de 3 horas y un VD de 0,27 L/Kg ajustado para una media de peso adulto de 70 Kg.

Aunque aparentemente, en este trabajo los parámetros farmacocinéticos de amikacina presentan valores mucho menores que los de adultos, éstos no están ajustados por peso o superficie corporal lo que impide una comparación acuciosa. Duszynska y cols. en su artículo sobre MTF de amikacina en paciente crítico, señalan un VD de 0,42 L/Kg y T_{1/2} de 5,4 h, que permiten estimar un CL de 0,05 L/h/Kg (85), tres veces menor que en la muestra pediátrica aquí estudiada que presentó un CL de 0,13 L/h/Kg, sugiriendo una mayor excreción del fármaco en la población pediátrica.

Cuando los parámetros farmacocinéticos estimados se comparan con estudios realizados en paciente pediátrico (Tabla 9), se observa mayor similitud con los datos obtenidos por Belfayol y cols., en el que se consideró, igual que en esta memoria, una farmacocinética de un compartimento y estimación Bayesiana. Sin embargo, el trabajo de Belfayol no aclara ser realizado únicamente en paciente crítico, a pesar de señalar la utilización de amikacina para el tratamiento de infecciones severas, dejando dudas respecto a la similitud de las condiciones clínicas entre las muestras (86).

En cambio, el estudio de Marik y cols. fue desarrollado en pacientes críticos, definiendo como paciente pediátrico a los menores de un año, en ellos se observó un mayor volumen aparente de distribución y menor *clearance*. Sin embargo, dadas las edades de ambas muestras, es esperable que el grupo de Marik presente una función renal inmadura y elimine más lentamente el fármaco, a la vez de un mayor contenido de agua corporal, que aumenta el volumen aparente de distribución respecto de la muestra de esta memoria (67).

A su vez, la cohorte de Serwin y cols. estudia pacientes de la unidad de quemados, no críticos, en los que se observa una menor velocidad de eliminación y volumen aparente de distribución de amikacina (69).

Considerando que, la eliminación de un fármaco de la sangre ocurre luego de cinco tiempos de vida media de eliminación (87) y que el T1/2 estimado es de casi dos horas en esta muestra, la eliminación plasmática de amikacina ocurrirá cerca de diez horas post administración, por lo tanto, después de ese tiempo la medición de cualquier nivel plasmático de amikacina tenderá a estar bajo el límite de detección de la técnica analítica.

La medición de un nivel plasmático indetectable no permite dar cuenta de la fase renal de eliminación del fármaco, generando error en el cálculo del ABC concentración plasmática versus tiempo (59).

Varios autores han sugerido la monitorización del segundo nivel plasmático de amikacina mucho antes de la siguiente dosis (50,59,88,89). Nezcic y cols. en un estudio a partir de perfiles farmacocinéticos completos establece que el mejor tiempo para monitorizar amikacina es con las combinaciones 1-2/8-12 horas post administración, a la vez que en un estudio similar Mahmoudi y cols. sugieren la monitorización 1,5/6 horas post administración con infusión de 0,5 h.

Por lo tanto, la estrategia de toma de niveles plasmáticos de amikacina en el HEGC, 1 hora post término de infusión y 6 horas post administración es acertada y puede ser un buen predictor de la fase de eliminación renal de amikacina, lo que permite estimar sus parámetros farmacocinéticos, así como también predecir el comportamiento FC/FD tanto, concentración dependiente como área bajo la curva dependiente.

La identificación de covariables que se relacionen con los parámetros farmacocinéticos de amikacina en el paciente crítico pediátrico, busca determinar posibles fuentes de variabilidad que expliquen el comportamiento del fármaco en esta población y evaluar futuros esquemas de dosificación en función de las características de cada paciente.

Para ello, se evaluó la relación entre distintas covariables y el CL y VD, encontrándose que la edad, peso y talla en ambos parámetros farmacocinéticos pueden ser asociados, no así el sexo. En específico para VD, el balance hídrico de 24 horas y, no el acumulado, puede ser establecido como variable influyente, mientras que para CL no se encontró una buena correlación con el CL_{cr} .

De los trabajos en paciente pediátrico, sólo el de Serwin y cols. evalúa covariables. A través de análisis univariable encuentran influencia significativa sobre la farmacocinética de amikacina del peso, edad y la administración concomitante de vancomicina, pero no señalan el resto de variables analizadas ni sobre qué parámetro farmacocinético ejercen su influencia (69).

En otro ámbito, el cambio de esquema multidosis de amikacina por uno de intervalo extendido, se propuso para optimizar la terapia antimicrobiana basada en el parámetro $FC/FD C_{máx}/CIM$ aprovechando su efecto post antibiótico. En un estudio farmacodinámico, Tam y Nicolau confirman que este parámetro es el más importante y que el intervalo extendido es superior en la supresión del desarrollo de resistencia bacteriana respecto a la administración cada 8 horas (90).

Sin embargo, en presencia de CRA existe un aumento en la eliminación de antibióticos, especialmente de aquellos excretados por vía renal, como amikacina, disminuyendo el tiempo de vida media de eliminación, la $C_{máx}$ y el ABC (30). Este último parámetro es el más afectado (91) al tener mayor relación con el CL que la $C_{máx}$ que se mantiene casi invariable, siendo un mejor predictor de toxicidad y eficacia terapéutica en este contexto (92).

En los pacientes estudiados, para la mayoría de las monitorizaciones de amikacina se cumplió el objetivo $FC/FD C_{máx}/CIM$, no así cuando se evaluó el ABC/CIM . Considerando que en un 68% de los pacientes se observó al menos un episodio de CRA, el empleo del área bajo la curva como método de optimización FC/FD puede ser de gran utilidad en conjunto con el parámetro concentración dependiente, con el que se evitará el riesgo de seleccionar subpoblaciones bacterianas resistentes (91).

Debido al corto tiempo de vida media estimado en esta muestra, que el efecto post antibiótico descrito para los aminoglucósidos tiene una duración de 2-4 horas (91), el elevado porcentaje de pacientes con CRA, el bajo cumplimiento del parámetro ABC/CIM (6/59 MTF), es sensato sugerir una futura evaluación del esquema de dosificación de amikacina en el paciente crítico pediátrico por un equipo multidisciplinario.

Udy y cols. sugieren disminuir el intervalo de dosificación en el paciente crítico en presencia de CRA a 18 horas (79). Najmeddin y cols. señalan que la administración de 25 mg/Kg/día de amikacina dividida en dosis cada 12 horas no es más nefrotóxica que la administración una vez al día, sin embargo, no se logra el objetivo $C_{m\acute{a}x}/CIM$ (93), mientras que otros autores sugieren la utilización de 30 mg/Kg una vez al día en pacientes con balance hídrico positivo (94).

La búsqueda de nuevos esquemas de dosificación de amikacina es una preocupación transversal que necesita mayor estudio tanto en población crítica adulta como pediátrica, a la vez que requiere identificar las subpoblaciones dentro de las unidades de paciente crítico y sus necesidades, teniendo en cuenta el desafío mundial de evitar el desarrollo de resistencia antimicrobiana.

6 CONCLUSIÓN

El sistema de construcción de modelos farmacocinéticos individuales más versátil es a través del método Bayesiano. Aun así, en caso de no disponer de esta herramienta, el método de regresión lineal es una buena alternativa para estimar parámetros farmacocinéticos, teniendo en consideración la posibilidad de sobrestimar la concentración máxima, y con ello el parámetro $C_{m\acute{a}x}/CIM$ para evaluación FC/FD.

Los parámetros farmacocinéticos de amikacina en el paciente crítico pediátrico se ven influenciados directamente por la edad, peso y talla. A su vez, el balance hídrico de 24 horas muestra tener algún tipo de relación con el VD, situación que merece un análisis futuro con un estudio especialmente diseñado para ello.

Dentro de la UPCP existe una subpoblación que presenta *clearance* renal aumentado, fenómeno que disminuye la efectividad antibiótica y es por primera vez descrito en un estudio pediátrico en nuestro país. La presencia de este fenómeno en la muestra estudiada fue un hallazgo dentro del desarrollo de esta memoria, por lo que el diseño del estudio no fue el óptimo. Sin duda, es una condición que debe ser investigada en condiciones adecuadas, que reflejen de mejor manera su prevalencia e impacto en esta población.

El mejor esquema de toma de muestras para la monitorización terapéutica de amikacina es con dos niveles plasmáticos, C_{peak} y C_{6-8H} , tomados una hora después del término de la infusión y entre seis y ocho horas después del inicio de la administración. No se recomienda tomar un nivel plasmático más allá de las diez horas post administración, salvo en condiciones clínicas especiales que alteren la eliminación de amikacina.

A su vez, se recomienda evaluar el cumplimiento del objetivo farmacocinético/farmacodinámico según ambos parámetros descritos para amikacina,

$C_{m\acute{a}x}/CIM$ y ABC/CIM , cada vez que se monitorice el fármaco para realizar el ajuste de dosis necesario en ambos escenarios.

Amikacina es y seguirá siendo un antibiótico altamente utilizado en el tratamiento de infecciones graves que amenacen la vida, por lo que son necesarios futuros estudios que continúen evaluando la influencia de covariables en su farmacocinética, así como la variabilidad inter e intra-sujeto dentro de la población crítica pediátrica., para diseñar esquemas de dosificación que se ajusten a las necesidades individuales del paciente y a su evolución clínica.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Población - Departamento de Estadísticas e Información de Salud [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2017]. Recuperado a partir de: <http://www.deis.cl/estadisticas-poblacion/>
2. ROL DE LA RED ASISTENCIAL - Servicio de Salud Metropolitano Sur [Internet]. [citado 11 de diciembre de 2017]. Recuperado a partir de: http://ssms.cl/?page_id=109
3. Neville KA, Committee on Drugs. Off-Label Use of Drugs in Children. *Pediatrics*. 2014;133(3):563–7.
4. Ramírez C. K, Ríos Bustamante JC, Mieres A. JJ, Castillo Moya A. Fármacos en Pediatría. En: Paris E, Sánchez I, Beltramino D, Copto A, editores. *Meneghello Pediatría*. 6ª ed. Editorial Médica Panamericana S.A.; 2013. p. 97.
5. US Food and Drug Administration. General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products. Guidance for Industry. 2014.
6. Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Principios Generales. En: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editores. *Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8ª ed. Editorial Médica Panamericana S.A.; 1991. p. 19–97.
7. Meneghello R. J, Fanta N. E, Paris M. E, Puga TF. *Pediatría*. 5ª ed. Editorial Médica Panamericana S.A.; 1997. 65 p.
8. Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(3):249–58.
9. González C. Farmacología del paciente pediátrico. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(5):652–9.
10. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;79(3):395–404.
11. Reichlin S. *Handbook of Experimental Pharmacology: Pediatric Clinical Pharmacology*. Seyberth HW, Rane A, Schwab M, editores. Vol. 258, *The American Journal of The Medical Sciences*. Springer-Verlag; 2011. 366 p.
12. Sime FB, Roberts MS, Roberts JA. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin Microbiol Infect*. Elsevier Ltd; 2015;21(10):886–93.
13. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence* [Internet]. 2014;5(1):20–6. Recuperado a partir de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3916374&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2017. 304–377 p.
15. Donoso F. A, Arriagada S. D, Cruces R. P, Díaz R. F. Shock séptico en pediatría I . Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Pediatr*. 2013;84(5):484–98.

16. Minasyan H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. *J Crit Care*. Elsevier Inc.; 2017;40:229–42.
17. Data Reports | Sepsis | CDC [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2017]. Recuperado a partir de: <https://www.cdc.gov/sepsis/datareports/index.html>
18. PAHO/WHO Data - Principales causas de muerte [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2017]. Recuperado a partir de: <http://www.paho.org/data/index.php/es/mnu-mortalidad/principales-causas-de-muerte.html>
19. de Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, Ventura AMC, Bousso A, Troster EJ. Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8):727–34.
20. Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, Alexander J, Erickson S, Beca J, et al. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med*. Springer Berlin Heidelberg; 2017;43(8):1085–96.
21. Pérez DV, Jordan I, Esteban E, García-Soler P, Murga V, Bonil V, et al. Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the spanish society of pediatric intensive care. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):152–7.
22. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1907–15.
23. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. Elsevier; 20 de noviembre de 2014;77:3–11.
24. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: Application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(3):223–30.
25. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial Therapy in Critically Ill Patients Altered Disposition and Pharmacokinetic Variability. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1009–34.
26. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99–110.
27. Thakkar N, Salerno S, Hornik CP, Gonzalez D. Clinical Pharmacology Studies in Critically Ill Children. *Pharm Res*. Pharmaceutical Research; 2017;34(1):7–24.
28. Gonzalez Daniela J.: Theuretzbacher, Ursula: Derendorf, Hartmut DC. The effect of critical illness on drug distribution. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(12):2030–6.
29. Bhaskar P, Dhar A V., Thompson M, Quigley R, Modem V. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case–control study. *Intensive Care Med*. Springer Berlin Heidelberg; 2015;41(8):1445–53.
30. Mahmoud S, Shen C. Augmented Renal Clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing. *Pharmaceutics*. 2017;9(3):36.
31. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, et al. Augmented Renal

- Clearance in the ICU. *Crit Care Med.* 2014;42(3):520–7.
32. Udy A a, Roberts J a, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol.* Nature Publishing Group; 2011;7(9):539–43.
 33. Baptista J, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts JA, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care.* BioMed Central Ltd; 2011;15(3).
 34. De Cock PAJG, Standing JF, Barker CIS, De Jaeger A, Dhont E, Carlier M, et al. Augmented renal clearance implies a need for increased amoxicillin-clavulanic acid dosing in critically ill children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(11):7027–35.
 35. Van Den Anker JN, Knibbe CAJ, Tibboel D. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Pediatric Patients: Does It Impact the Outcome of Pharmacotherapy? *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(9):901–2.
 36. Cies JJ, Varlotta L. Clinical pharmacist impact on care, length of stay, and cost in pediatric cystic fibrosis (CF) patients. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(12):1190–4.
 37. Scaglione F. Can we transfer pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials into clinical practice? *Int J Antimicrob Agents.* Elsevier B.V.; 2015;46:S40–2.
 38. Kawaguchi H, Naito T, Nakagawa S, Fujisawa K-I. BB-K8, A new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J Antibiot (Tokyo).* 1972;25(12):695–708.
 39. Amikacin [Internet]. [citado 6 de junio de 2017]. Recuperado a partir de: <https://www.drugs.com/pro/amikacin.html>
 40. Mediavilla A, García-Lobo JM. Antibióticos aminoglucósidos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á, editores. *Farmacología humana.* 6ª ed. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2014. p. 990–9.
 41. Amikacin Sulfate: Pediatric Injectable Drugs [Internet]. [citado 6 de junio de 2017]. Recuperado a partir de: https://www.medicinescomplete.com/mc/pid/current/Amikacin_Sulfate.htm?q=amikacin&t=search&ss=text&tot=11&p=1#_hit
 42. Mensa Pueyo J, Gatell Artigas J, García Sánchez JE. *Guía Terapéutica Antimicrobiana 2017.* 26ª ed. Barcelona, España: Editorial Antares; 2017. 702, 706 p.
 43. Macdougall C, Chambers HF. Chapter 54 : Aminoglycosides. 12th ed. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editores. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Pharmacotherapeutics.* New York: McGraw-Hill; 2017. 4-8 p.
 44. Marsot A, Guilhaumou R, Riff C, Blin O. Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies. *Clin Pharmacokinet.* 2016;56(2):127–38.
 45. McLawhon RW. Guidelines for the Monitoring of Vancomycin, Aminoglycosides and Certain Antibiotics. En: *Therapeutic Drug Monitoring: Newer Drugs and Biomarkers.* Elsevier Inc.; 2012. p. 197218.
 46. The Pubchem Project. National Center for Biotechnology Information. PubChem Substance Database; Amikacin. Compound summary. [Internet]. [citado 7 de junio de 2017]. Recuperado a partir de:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/37768#section=Top>

47. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6).
48. Germovsek E, Barker CI, Sharland M. What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child - Educ Pract Ed.* 2017;102(2):89–93.
49. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol. Pediatric Nephrology;* 2016;1–11.
50. Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):288–98.
51. Hammett-Stabler C a., Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. *Clin Chem.* 1998;44(5):1129–40.
52. International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Definition of TDM & CT. United State. Executive Committee 2013. 2013;2013. Recuperado a partir de: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>
53. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009;24(1):1–10.
54. Saavedra S. I, Quiñones S. L, Saavedra B. M, Sasso A. J, León T. J, Roco A. A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev Chil Pediatr.* 2008;79(3):249–58.
55. Saint-Marcoux F. Chapter 5 – Current Practice of Therapeutic Drug Monitoring: Dose Adjustment of Drugs using Pharmacokinetic Models. En: *Therapeutic Drug Monitoring.* 2012. p. 103–19.
56. Clarkson A, Partridge S, Brassington W. Amikacin Prescribing Guideline for Adult Patients. 2016.
57. Pharmacy Services. Clinical Pharmacokinetics Service & Anticoagulation Guidelines. 2015.
58. Stanford Hospital & Clinics. Stanford Hospital & Clinics Aminoglycoside Guidelines. 2013.
59. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB. A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39:605–9.
60. Norma L, Farmacocin C, Sfc L, Unidad L, Ufc L. Farmacocinética Clínica : Norma Básica . 2008;
61. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:95–9.
62. Rodríguez Larrea J. Métodos de estimación de parámetros en farmacocinética clínica. *El Farm Hosp.* 1992;33:14–6.


63. Mariño Hernández EL, Fernández Lastra C, Modamio Charles P. Desarrollo Y Tendencias Recientes En Farmacocinética Clínica. *Farm Hosp*. 1998;22(4):197–204.
64. Healthware I. *USER MANUAL Precise PK*. San Diego, CA: Healthware, Inc.; 2015. p. 1–54.
65. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2(4):e38.
66. Schmidt S, Derendorf H. *Applied Pharmacometrics*. Springer; 2014.
67. Marik PE, Havlik I, Monteagudo FS, Lipman J. The pharmacokinetic of amikacin in critically ill adult and paediatric patients: comparison of once- versus twice-daily dosing regimens. *J Antimicrob Chemother*. 1991;27 Suppl C(December):81–9.
68. Belfayol L, Talon P, Eveillard M, Alet P, Fauvelle F. Pharmacokinetics of once-daily amikacin in pediatric patients. *Clin Microbiol Infect*. 1996;2(3):186–91.
69. Sherwin CMT, Wead S, Stockmann C, Healy D, Spigarelli MG, Neely A, et al. Amikacin population pharmacokinetics among paediatric burn patients. *Burns*. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2014;40(2):311–8.
70. Velandia S, Hodgson MI, Le Roy C. Evaluación nutricional en niños hospitalizados en un Servicio de Pediatría. *Rev Chil Pediatr*. Sociedad Chilena de Pediatría; 2016;87(5):359–65.
71. Heather SH. Norma Técnica para la Supervisión de Niños y Niñas de 0 a 9 años en la Atención Primaria de Salud. *Minist salud*. 2014;394.
72. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. American Society of Nephrology; marzo de 2009;20(3):629–37.
73. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr*. 1984;104(6):849–54.
74. Avedissian SN, Bradley E, Zhang D, Bradley JS, Nazer LH, Tran TM, et al. Augmented Renal Clearance Using Population-Based Pharmacokinetic Modeling in Critically Ill Pediatric Patients. *Pediatr Crit Care Med*. junio de 2017;18(9):388–94.
75. Lizana C, González C, Villena R. *Manual de medicamentos endovenosos en Unidad de paciente crítico*. Hospital de los niños Dr, Exequiel González Cortés. 2011. 230 p.
76. Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, García-De Jesús R, Suárez-Rivera M. Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease Score Identifies Acute Kidney Injury and Predicts Mortality in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(4):e189–95.
77. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in hospitalized children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):554–61.
78. De Waele JJ, Dumoulin A, Janssen A, Hoste EAJ. Epidemiology of augmented renal clearance in mixed ICU patients. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(10):1079–85.

79. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: Implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(1):1–16.
80. Claus BOM, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care*. Elsevier Inc.; 2013;28(5):695–700.
81. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36(5):674–80.
82. Grootaert V, Willems L, Debaveye Y, Meyfroidt G, Spriet I. Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function. *Ann Pharmacother*. 2012;46(7–8):952–9.
83. De Geus HRH, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: A narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J*. 2012;5(2):102–8.
84. Hobbs ALV, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: A focus on antibiotics. *Pharmacotherapy*. 2015;35(11):1063–75.
85. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojenska A, Kubler A. Therapeutic Drug Monitoring of Amikacin In Septic Patients. *Crit Care*. 2013;17(4):R165.
86. Belfayol L, Talon P, Eveillard M, Alet P, Fauvette F. Pharmacokinetics of once-daily amikacin in pediatric patients. *Clin Microbiol Infect*. diciembre de 1996;2(3):186–91.
87. Dasgupta A. Introduction to Therapeutic Drug Monitoring. Frequently and Less Frequently Monitored Drugs. En: *Therapeutic Drug Monitoring*. Elsevier Inc.; 2012. p. 1–29.
88. Nezic L, Derungs A, Bruggisser M, Tschudin-Sutter S, Krähenbühl S, Haschke M. Therapeutic drug monitoring of once daily aminoglycoside dosing: comparison of two methods and investigation of the optimal blood sampling strategy. *Eur J Clin Pharmacol*. Springer Berlin Heidelberg; 23 de julio de 2014;70(7):829–37.
89. Mahmoudi L, Mohammadpour AH, Niknam R, Ahmadi A, Mojtahedzadeh M. Limited sampling strategy for estimation of amikacin optimal sampling time in critically ill adults. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42(2):228–33.
90. Tam VH, Nikolaou M. A novel approach to pharmacodynamic assessment of antimicrobial agents: New insights to dosing regimen design. *PLoS Comput Biol*. 2011;7(1).
91. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17(3):503–28.
92. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides: Indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Intern Med J*. 2011;41(6):441–9.

93. Najmeddin F, Ahmadi A, Mahmoudi L, Sadeghi K, Khalili H, Ahmadvand A, et al. Administration of higher doses of amikacin in early stages of sepsis in critically ill patients. *Acta Med Iran.* 2014;52(9):703–9.
94. de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 1 de julio de 2014;40(7):998–1005.

8 ANEXOS

8.1 AUTORIZACIONES



COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
Q.F.VRS

MEMO N°: 613/2015

MAT.: Resultado de evaluación de Protocolo que indica.

Santiago, 15 de Diciembre 2015

DRA. LESLIE ESCOBAR OREGON
INVESTIGADORA PRINCIPAL
PROYECTO FONDECYT:
"DESARROLLO DE UN MODELO FARMACOCINETICO/FARMACODINAMICO PARA EL AJUSTE DE DOSIS DE TRES ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS EN PACIENTES PEDIATRICOS SEPTICOS CRITICAMENTE ENFERMOS, A PARTIR DE LA MONITORIZACION DE AMIKACINA: MODELADO Y SIMULACION DE DOSIS".
UNIVERSIDAD DE CHILE - HOSPITAL EXEQUIEL GONZALEZ CORTES
PRESENTE

Informamos a Ud. que el Comité Ético Científico (C.E.C.) del Servicio de Salud Metropolitano Sur (S.S.M.S.), en sesión del 15/12/2015, ha tomado conocimiento y evaluado los siguientes antecedentes del **PROYECTO FONDECYT: "DESARROLLO DE UN MODELO FARMACOCINETICO/FARMACODINAMICO PARA EL AJUSTE DE DOSIS DE TRES ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS EN PACIENTES PEDIATRICOS SEPTICOS CRITICAMENTE ENFERMOS, A PARTIR DE LA MONITORIZACION DE AMIKACINA: MODELADO Y SIMULACION DE DOSIS"**, remitidos mediante carta fechada 06/11/2015 y recepcionada por este C.E.C. el 26/11/2015:

I. Antecedentes revisados y evaluados en sesión del C.E.C. S.S.M.S., del 15/12/2015:

1. Carta de intención fechada 24/11/15, dirigida a presidenta del CEC, solicitando evaluación del proyecto, firmada por la Investigadora Principal, Dra. Leslie Escobar Oregón.
2. Solicitud de liberación de arancel, dirigida al Director del S.S.M.S., Dr. Osvaldo Salgado Zepeda, firmada por Investigadora Principal.
3. Certificado de Directora del Hospital Exequiel González Cortés, Dra. María Vegoña Yarza Saez, fechado 24/11/15, que certifica estar conocimiento y respaldo a la eventual realización del proyecto.
4. Certificado de Directora del Hospital Exequiel González Cortés, Dra. María Vegoña Yarza Saez, fechado 24/11/15, que certifica los beneficios del estudio para la institución.
5. Certificado de Directora del Hospital Exequiel González Cortés, Dra. María Vegoña Yarza Saez, fechado 24/11/15, que certifica que el proyecto contempla retribuir al Hospital con los resultados de la tesis.
6. Carta Compromiso Institución Asociada, de Directora del Hospital Exequiel González Cortés Dra. María Vegoña Ayarza, fechada 29/05/15.
7. Formulario Carta de Compromiso de Investigadora, fechado 26/12/15, firmado por la Investigadora Principal.
8. Proyecto FONDECYT de iniciación 2015 N° 11150935: "Desarrollo de un modelo farmacocinético/farmacodinámico para el ajuste de dosis de tres antibióticos betalactámicos en pacientes pediátricos sépticos críticamente enfermos, a partir de la monitorización de Amikacina: modelado y simulación de dosis", en idioma español e inglés.
9. Documento Consentimiento Informado, Versión 1.0 del 23/11/15, en idioma español.
10. Curriculum Vitae Investigadora Principal Q.F Leslie Escobar Oregón, DR. Ciencias Farmacéuticas.

II. Por lo anterior, el Comité Ético Científico (C.E.C.), del Servicio de Salud Metropolitano Sur (S.S.M.S.), con fecha **15/12/2015**, determinan que **el Estudio no presenta reparos Éticos y lo aprueban**; por lo que se **remiten firmados, timbrados y fechados**:

- Documento Consentimiento Informado, Versión 1.0 del 23/11/15, en idioma español.

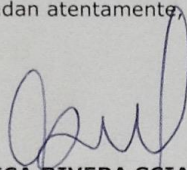
III. Además se adjuntan los siguientes documentos:

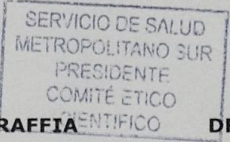
- Declaración de Cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, Versión 2.0, actualizada el 21/10/2014, en Sesión del C.E.C. del S.S.M.S.
- Anexo.

Solicitamos a Ud. comunicar a este Comité:

1. El inicio de la ejecución del estudio.
2. Eventos observados asociados y no asociados con el estudio.
3. Cualquier antecedente importante que se observe durante la ejecución de la investigación.
4. Finalizado el estudio, remitir informe, que incluya el número de pacientes enrolados y el número de los que rechazaron, entre otro.

Saludan atentamente,


Q.F. VERONICA RIVERA SCIARAFFIA
PRESIDENTA
COMITE ETICO CIENTIFICO
S.S.M.S.


DR. HECTOR JORQUERA VERGARA
SECRETARIO
COMITE ETICO CIENTIFICO
S.S.M.S.

C./c.:

- **Director Hospital Exequiel González Cortés**
- Archivo Memos C.E.C. S.S.M.S.
- Archivo Protocolo.

Comité Ético Científico S.S.M.S. – Av. Santa Rosa N° 3453 – San Miguel – Santiago – Tel.: 225763637
Celular institucional Presidenta de CEC: 58582831 – correo: veronica.rivera@redsalud.gov.cl

8.3 LICITACIÓN AMIKACINA

14/07/2017



CERTIFICADO

Mediante el presente documento, certifico que la licitación vigente N° 2058-97-Lq16 para Amikacina 100 mg / 500 mg (mg) tiene como fecha de inicio 15/03/2017 y fecha de término 15/03/2019 con Laboratorio Lab. Anderson.

Lindsey Ramírez Valero
Químico Farmacéutico Abastecimiento
Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés
Teléfono: 22 5765688
lindsey.ramirez@redsalud.gov.cl

LINDSEY RAMIREZ VALERO
Químico Farmacéutico
Rut: 13.672.218-2
HOSPITAL EXEQUIEL GONZÁLEZ CORTÉS

8.4 INSTRUCTIVO TOMA DE MUESTRA MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE AMIKACINA

UNIDAD DE FARMACIA CLÍNICA – HEGC. V2



La medición de la concentración de amikacina en sangre ayuda a aumentar la eficacia de la terapia y reducir el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad

Amikacina

INSTRUCTIVO

Toma de niveles plasmáticos

Condiciones:

- Infundir amikacina en 30 minutos (excepcionalmente en 1 h). Registrar duración.
- Controlar a partir de la 3ª dosis administrada, excepto si se requiere monitoreo urgente.
- Indicar muestra peak, muestra basal de 6 horas y creatinina sérica en el formulario de solicitud de exámenes.
- Tomar cada muestra en **TUBO TAPA VERDE** de 2 mL (tubo de 1 mL para pacientes < 5Kg).
- Registrar la hora exacta de la toma de muestra y rotular el tubo.
- Enviar la muestra al laboratorio para el análisis. Lunes a Jueves: 8 a 16 h. Viernes hasta 15h. Fuera de horario hábil enviar a laboratorio de urgencia.
- Avisar al Farmacéutico Clínico o Médico Infectólogo para la interpretación del resultado

1º: Controlar nivel peak

Tomar la muestra de sangre **1 hora** después de **TERMINADA** la infusión.

Rotular tubo: "amika peak"

2º: Controlar nivel basal de 6 h

Tomar la muestra de sangre **6 horas** desde **COMENZADA** la infusión.

Rotular tubo: "amika basal 6h"

8.5 DETERMINACIÓN ANALÍTICA DE AMIKACINA POR KIMS

El inmunoensayo por interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS) se basa en la unión de micropartículas revestidas de amikacina a anticuerpos monoclonales de origen murino anti-amikacina formando agregados que impiden el paso de un haz de luz. La velocidad de formación de agregados disminuye conforme aumenta la concentración del fármaco proveniente de la muestra, reflejándose en la absorbancia. El intervalo de medición del test varía entre 0,8 – 40 mg/L.