



APUNTES DE CIENCIA

**BOLETÍN CIENTÍFICO
HGUCR**

Volumen 6 · nº 3 · Septiembre - Diciembre de 2016

**INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL, CLAVE PARA AUMENTAR
LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES**



**Hospital General
Universitario
de Ciudad Real**

ISSN: 2173-7274

APUNTES DE CIENCIA

Boletín Científico HGUCR

ISSN: 2173-7274
Diciembre de 2016

CORRESPONDENCIA:
Hospital General
Universitario de Ciudad Real
C/ Obispo Rafael Torija S/N
13005 Ciudad Real
Tlfn: 926 27 80 00

PUBLICACIÓN:
Cuatrimestral

DISEÑO:
José Ramón Muñoz



DIRECTORES CIENTIFICOS

M^a Antonia Montero (Jefe de Estudios Formación Especializada)
Fco. Javier Redondo (Coordinador IDFCB)
M^a Angeles Tébar (Responsable Calidad)

EDITOR ADJUNTO

María Palop (Responsable Biblioteca)

EDITORES ASOCIADOS

Vanesa Aguilar (S. Obstetricia y Ginecología)
Víctor Baladrón (S. Anestesia y Reanimación)
Inmaculada Ballesteros (Facultad de Medicina)
Luis Beato (S. Psiquiatría y Psicología)
Rubén Bernal (Coordinador Enfermería IDFCB)
José Manuel Pérez (UIT)
Antonio Pinardo (S. Radiodiagnóstico)
Ángel Pozuelo (Biblioteca)
Joaquín Rodríguez (S. Digestivo)
Marian Tébar (Responsable Calidad)
Rubén Villazala (S. Anestesia y Reanimación)

CONSEJO ASESOR

Miguel Ángel Alañón (S. ORL)
Luis Fernando Alguacil (CEU-San Pablo)
Francisco Anaya (S. Pediatría)
M^a Angeles Anaya (S. Obstetricia y Ginecología)
Encarnación Año (S. Atención Usuario)
Cristina Arjón (S. Neurología - Enfermería)
Irene Arjona (S. Cirugía)
María Armenteros (IDFCB)
Pilar Baos (S. Psiquiatría y Psicología)
Natalia Bejarano (S. Pediatría)
Victoria Caballero (S. Medicina Preventiva)
Carlos Alberto Castillo (Facultad Enfermería Talavera de la Reina)
David Castro (MIR S. Reumatología)
Ahmed Fouad Dusuky (S. Neurocirugía)
Mercedes Estaire (S. Cirugía)
Patricia Faba (MIR S. Anestesia)
Beatriz Fidalgo (Resp. Calidad Instituto Psiquiátrico SSM José Germain)
Juan Emilio Felú (Decano Facultad de Medicina)
Eva M^a Galán (CRIB-UCLM)
Esther García (S. Cirugía)
Pilar García (S. Rehabilitación y Fisioterapia)
Santiago García (UCI - Enfermería)
Inés Gómez (S. Psiquiatría y Psicología)
Rosa Gómez (Resp. Calidad H. U. Niño Jesús)
M^a Luisa Gómez (UCI)
Abel González (S. Endocrinología)
Ana González (S. Obstetricia y Ginecología)
Carmen González (CEU-San Pablo)
Francisco González (S. Medicina Interna)
Juan González (S. Traumatología)
Alfonso Jurado (S. Hemodinámica)
Isabel M^a De Lara (MIR S. Anatomía Patológica)
Alberto León (IDFCB)
María León (MIR S. Obstetricia y Ginecología)
Jesús C. López (S. Pediatría)
Carlos Llumiguano (S. Neurocirugía)
Francisco Martín (S. Anatomía Patológica)
Guillermo Martín (S. Neurofisiología)
Alino Martínez (Facultad de Medicina)
Asunción Martínez (S. ORL)
Ramón Maseda (MIR S. Cardiología)
Pablo Menéndez (S. Cirugía)
H. Gutiérrez Ortega)
Pilar Montalbán (S.S. Pública D.P. Sanidad CR)
José Manuel Morales (S. ORL. H. U. de la Paz)
José Ramón Muñoz (UIT)
Juan Carlos Muñoz (UCI)
Virginia Muñoz (S. Cirugía)
Enrique Palomo (S. Pediatría)
Pilar Pamplona (S. Neurofisiología)
Jesús Piqueras (MIR S. Cardiología)
Ana Ponce (S. Cirugía)
M^a Isabel Porras (Facultad de Medicina)
Jorge Redondo (S. Anestesia y Reanimación)
Juan Antonio Requena (MIR S. Cardiología)
Francisco Rivera (S. Nefrología)
José Rodríguez (MIR S. Psiquiatría.
H. Clínico S. Carlos)
Julián Rodríguez (S. Urgencias - Enfermería)
Pilar Rodríguez (S. Medicina Preventiva)
Raimundo Rodríguez (S. Urgencias)
Teresa Rodríguez (S. Psiquiatría)
Pedro Romera (S. Medicina Preventiva)
Ana Rubio (S. Partorio H. U. Torrejón de Ardoz)
Ignacio Sánchez (S. Hemodinámica)
Prado Sánchez (MIR S. Pediatría)
Sergio Sánchez (MIR S. Anestesia)
Susana Sánchez (S. Cirugía)
Luis Sáenz (S. Análisis Clínicos. Servicio Salud de Navarra)
Juan Luis Santiago (S. Dermatología)
José Luis Sanz (MIR S. Anatomía Patológica)
Yolanda Torres (S. Radiodiagnóstico)
Rafael Velasco (A.P. Talavera)
Elida Vila (S. Farmacia)
José Carlos Villa (S. Oncología Médica)
Marcos Villar (C. S. Calzada de Calatrava)
Miguel Ángel Zarca (S. Radiología)

EQUIPO TÉCNICO

José Ramón Muñoz (UIT)
María Palop (Responsable Biblioteca)
Ángel Pozuelo (Biblioteca)

SUMARIO

Nota del director

- 2 Proyecto Encuentros científicos MediCine: un nuevo espacio de reflexión.
Tébar M.A., Montero M.A., Redondo F.J.

Editorial

- 3 La investigación traslacional, clave para aumentar la calidad de la atención a los pacientes.
Pérez Ortiz J.M.

Historia de la Medicina

- 5 La primera escuela de enfermería: El Cairo, 1832. La escuela de *hakimas*.
Dusuky A., Pozuelo-Reina A.A.

Tesis doctoral

- 10 Estrategias para optimizar los resultados de la cirugía electiva del cáncer colorrectal: inmunonutrición oral preoperatoria.
Manzanares Campillo M.C.
- 13 Tromboprofilaxis en cirugía bariátrica.
Muñoz-Atienza V., Gil-Rendo A., Amo-Salas M., Núñez-Guerrero P., Martín-Fernández J.

Revisión clínica

- 16 Tratamiento del hipotiroidismo subclínico en atención primaria.
Pardo Mora M.J., Baladrón González V., Redondo Sánchez J., Pascual Salas M., Redondo Calvo F.J., González Hidalgo E.

Artículo original

- 21 Evaluación de una consulta de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón.
Bujalance Cabrera C., Lázaro Polo J., Herrero González B., Mata Calderón P., Villa Guzman J.C., Pastor C., Rienda M.A., González B., López R., Martín Carrasco C., Martínez-Conde Guitiérrez-Barquín C., Sanz Martínez J., Sanz M.

Artículo especial

- 27 Aminoglucósidos: actualización de viejos conocidos.
Vila Torres E., Pérez Serrano R., Moreno Perulero M.L., Abdel-Hadi Álvarez H.M., Castón Osorio J.J., Moreales Elipe V.
-

Proyecto *Encuentros científicos medicine: un nuevo espacio de reflexión.*

Tébar M.A., Montero M.A., Redondo F.J.

Desde el Servicio de Investigación, Docencia, Formación, Calidad y Biblioteca (IDFyCB) del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), se viene realizando una novedosa propuesta donde se busca el análisis de distintos temas sanitarios presentes en el cine.

La actividad MediCine consiste en unos encuentros científicos donde se pretende establecer un foro de debate entre un profesional experto en la materia tratada en cada reunión, y el público asistente, favoreciendo el intercambio de opiniones y la resolución de dudas en un ambiente distendido. Además las sesiones están acompañadas por el crítico de cine José Luis Vázquez, que ofrece su evaluación desde un punto de vista más analítico y cinematográfico del impacto que tienen los temas médicos en el séptimo arte.

Estas reuniones se celebran en el salón de actos del Hospital el tercer miércoles de cada mes, y hasta el momento se han podido celebrar dos encuentros en torno a los temas “Salud pública” y “Enfermedad de Alzheimer”, con una muy buena aceptación y acogida por parte de los profesionales de esta Gerencia. En este contexto se seguirá apostando por estos espacios de encuentro, intentando promover y fomentar la cultura científica y artística entre los profesionales de la Gerencia, y por qué no intentando buscar un espacio de ocio y humanización fuera del día a día asistencial.

Pretendemos con esta iniciativa poder transmitir saberes y facilitar la divulgación del conocimiento científico biosanitario de una manera más interactiva, sencilla y emocional.

Hacemos un llamamiento a la asistencia y participación seguros de que resultará muy ameno y enriquecedor.

Programación 2017 - I Edición

- 

Miércoles 18 de enero
Funcionamiento de un hospital
Con Ana Yuste (Gerencia GAI Ciudad Real)
- 

Miércoles 15 de febrero
Figura del médico y paciente
Con Juan Luis Santiago (Servicio Dermatología)
- 

Miércoles 15 de marzo
Risoterapia
Con José Antonio Ruiz (Payaso del proyecto Hospital Mágico)
- 

Miércoles 19 de abril
Desarrollo de fármacos
Con Pilar Vicente (Servicio Farmacia)
- 

Miércoles 17 de mayo
Déficit de atención e hiperactividad
Con Teresa Rodríguez y Margarita Pascual (Servicio Psiquiatría)
- 

Miércoles 21 de junio
Medicina militar
Con Ruben Villazala (Servicio Anestesia y Reanimación)
- 

Miércoles 19 de julio
Calidad en la atención al paciente
Con Marian Tébar (Responsable Calidad HGUCR)

La investigación traslacional, clave para aumentar la calidad de la atención a los pacientes

Pérez Ortiz J.M.¹

Correspondencia: José Manuel Pérez Ortiz.
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/ Obispo Rafael Torija s/n.
CP 13005. Ciudad Real. España.
926 27 80 00 (ext. 79111)
e-mail: jmperezo@sescam.jccm.es
Palabras clave: Investigación traslacional - Biobanco

Las unidades de investigación y de apoyo a la investigación son claves para poder establecer una buena labor y cooperación entre los distintos grupos de investigadores básicos y clínicos que realizan su tarea en las instituciones sanitarias. Afortunadamente en nuestra comunidad autónoma, somos conscientes de la importancia de la investigación traslacional, la coordinación de grupos y los biobancos como motores de la labor investigadora. Para nuestros gestores, la investigación traslacional es una pieza fundamental no solo como motor económico sino como una necesidad para aumentar la calidad de la atención a los pacientes. En este sentido, el hospital fue consciente de que las unidades de investigación hospitalarias, que incorporan básicos y clínicos, constituyen la interfase idónea para que los esfuerzos fructifiquen, inaugurando en consecuencia a finales del año 2010 una Unidad Traslacional específica para ello⁽¹⁾. El objetivo último es el de procurar un beneficio significativo al paciente, en el lapso de tiempo más corto posible⁽²⁾, y para esa tarea ya se dieron los primeros pasos con la obtención y coordinación de varios proyectos. En la actualidad, la Unidad de Investigación Traslacional está

integrada por personal investigador específico y cuenta con las instalaciones y el equipamiento necesario para diseñar y ejecutar proyectos de investigación traslacional en las líneas establecidas como prioritarias en el hospital, entre las que destacan las de obesidad y trastornos de la conducta alimentaria, oncología, sepsis, evaluación biológica de principios activos de origen vegetal y función barrera epidérmica. Además, la Unidad está concebida para prestar apoyo instrumental y científico a los investigadores clínicos que lo requieran, para lo cual dispone de equipamiento e instalaciones para la realización de estudios de biología molecular y celular in vivo e in vitro, así como para estudios histológicos, análisis experimental de la conducta y cirugía experimental. La Unidad de Investigación Traslacional participa asimismo en el establecimiento de proyectos, convenios y contratos de investigación con entidades externas públicas y privadas, y colabora con la actividad docente y divulgativa del hospital desde su ámbito de actuación. Una unidad de este tipo, integrada en el propio hospital, pretende trasladar toda la investigación del laboratorio a la clínica, y abre la posibilidad de que los resultados obtenidos en ensayos in vitro o modelos animales se puedan plantear en forma de ensayo clínico. Además, en este proceso en el que se busca trasladar los resultados del laboratorio al hospital, engrazamos

¹Unidad de Investigación Traslacional, HGU CR

con el proceso de patentar procesos o productos de dicha investigación. Sería deseable que los beneficios de la explotación de las patentes redundasen en nuestra comunidad y en sus investigadores, como combustible que retroalimente la continuidad de los proyectos.

Unidades de apoyo a la investigación: los biobancos.

La importancia de los biobancos como soporte en la labor de investigación de los grupos biomédicos es innegable. Los biobancos son establecimientos públicos o privados, sin ánimo de lucro, que acogen una colección de muestras biológicas concebidas con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino. Esto implica que el biobanco se constituye como una plataforma tecnológica cuyo fin es ayudar a los investigadores en la obtención de un gran número de muestras humanas de buena calidad que puedan ser empleadas en proyectos de investigación. Para ello estas unidades tienen como objetivos principales recoger, almacenar y proveer de muestras (celulares, líquidos, tejidos, genoma) y de información (clínica, herencia, morfológica, funcional), todo ello, con un fin público⁽³⁾. El HGUCR está impulsando en la actualidad la creación de su propio biobanco, que sería el tercero en Castilla-La Mancha junto al de Albacete y Toledo. Esperamos que en los próximos meses su actividad se haya iniciado y que todos los investigadores de nuestra región podamos hacer uso de su colección de muestras. Disponer de biobanco en un centro hospitalario tiene numerosas ventajas asistenciales, desde la mejora en el circuito de muestras o en la calidad del tratamiento de las mismas, hasta poder disponer de muestras de calidad que pueden ser utilizadas en el futuro para mejorar el tratamiento cuando se dispongan de nuevos biomarcadores o nuevas dianas terapéuticas. El biobanco supone, además, una garantía de apoyo institucional para la investigación biomédica. No sólo obliga a disponer de un reglamento interno de funcionamiento del biobanco, sino que la legislación existente especifica que la constitución de un biobanco conlleva un compromiso del director gerente del hospital (o del servicio de salud autonómico, según el caso) de ser el responsable del biobanco (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. León A, González-Martín C. Apuntes de Ciencia, un año de vida. Apuntes de Ciencia. Boletín Científico HGUCR 2012 Vol. 2 (1): 3-5.
2. Alguacil LF, Salas E, González-Martín C. ¿Qué es la investigación traslacional? Apuntes de Ciencia Boletín científico del HGUCR. 2011;1(2):18-24.
3. García Rojo M. Biobancos e investigación en salud. Apuntes de Ciencia Boletín científico del HGUCR. 2011;1(3):3-5.

La primera escuela de enfermería: El Cairo, 1832. La escuela de *hakimas*.

Dusuky A.¹, Pozuelo-Reina A.A.².

Resumen

La débil estructura sanitaria y las epidemias fueron factores de la despoblación de Egipto a la llegada de Mehmet Alí (1805). Una población más sana necesitaba el virrey para sus planes de expansión y reformas: agricultura, comercio, industria, servicios, etc. La creación por Clot-Bey de la escuela de medicina (1827) en Abú-Zábel fue el primer paso de la gran reforma sanitaria. La escuela de *Hakimas*, enfermeras y matronas (1832), afianzó la organización del sistema sanitario extendiéndolo a mujeres y niños. Dependía del ministerio de Defensa bajo la tutela del Pasha Alí, que dieron un gran soporte a la continuidad de la escuela como una “cuestión de estado”.

Para datar con precisión la primera escuela de enfermería se ha realizado una revisión bibliográfica de la situación académica de las mujeres enfermeras en Europa en el siglo XVIII, comparando con la escuela de *hakimas*: el currículo educativo, el impacto y el beneficio social; destacando la mejora de la sanidad pública, la condición social de la mujer y los efectos que trajo a la población.

La investigación lleva a concluir que esta es la primera escuela de enfermería y matronas del mundo, antes del instituto de diaconisas de Kaiserswerth (Alemania, 1836) y anterior al sistema de Florence Nightingale.

Palabras clave: 1ª escuela de enfermería — *hakimas* — Clot Bey — Historia de la enfermería — siglo XIX.

Correspondencia: Ángel A. Pozuelo-Reina (PhD)

Servicio de Biblioteca
Hospital General Universitario de Ciudad Real
c/ Obispo Rafael Torija s/n
13005 Ciudad Real
Mail: apozuelo@sescam.jccm.es

OBJETIVOS

Objetivo principal: datación cronológica de la escuela de *Hakimas* respecto a sus parecidas en el periodo. Objetivo secundario: La investigación y revisión histórica de la enseñanza de enfermería en

Egipto en el siglo XIX comparándola con Europa desde el siglo XVIII, planes de estudio, duración, impacto social, continuidad y desarrollo de la escuela de matronas/enfermeras de Mehmet Alí y Clot Bey.

INTRODUCCIÓN

Egipto entró en la edad contemporánea con “un déspota ilustrado”, Mehmet Alí, que modernizó el

¹Servicio de Neurocirugía. HGUCR

²Servicio de Biblioteca. HGUCR

país sin colaborar con la burguesía, apenas existía esta clase social. Fueron múltiples las reformas llevadas a cabo en la industria, la agricultura, las obras públicas, la administración, el ejército y la sanidad. La mejora en la asistencia sanitaria influyó en la tendencia demográfica (menos muertes durante los partos, tanto de madres como de recién nacidos), consiguiendo eficientes mecanismos de combate y control de las epidemias, la población se duplicó en pocos años.

MATERIAL Y MÉTODO

El médico francés Clot-Bey, fue el organizador de la Escuela de Hakimas. Planteamos la revisión histórica con proyectos similares de fechas anteriores en Europa: las “aprendices” de Gotinga, Alemania, (1750); los “cursos itinerantes” de Mme. Du Coudray, (1759-1783); la escuela de sage-femmes (1803), Francia. Se han analizado fuentes primarias, obras de Clot-Bey, *Aperçu général sur l'Égypte*, y *Organisation du service médico-hygiénique des provinces* en 1840; entre otras fuentes. Y estudios actuales, *The Creation of a Medical Profession in Egypt, 1800-1922*, de Amyra Sonbol y trabajos de Khaled Fahmy.

RESULTADOS

Antecedentes de la enseñanza académica de la enfermería.

Algunos pasos se dieron en Europa antes de la creación de esta escuela de enfermería en Egipto. Desde un aprendizaje basado más en la experiencia que en los conocimientos de la ciencia, durante la época moderna comenzaron a publicarse tratados médicos para la enseñanza de las mujeres, sobre todo las comadronas, y algunos para cuidados de enfermería. Fue con el despotismo ilustrado en Europa cuando se incidió en la formación académica de las mujeres sanitarias. Así, nos encontramos a las “aprendices” de la universidad de Gotinga (Alemania), (1750), a las mujeres se les “permitió asistir como oyentes” a las clases de obstetricia en la facultad de medicina⁽¹⁾. En Francia hay que señalar los cursos itinerantes de Mme. Du Coudray, bajo el patrocinio de la Corona (1759-1783), que, con un *mannequin* (muñeco de trapo) y paneles ilustrados con dibujos, educó a un numeroso grupo de matronas en diversas poblaciones francesas⁽²⁻⁴⁾. También en Francia hacia 1802 se puso en marcha, bajo los postulados de la Revolución, una novedosa

formación sanitaria, se amplió la *École de Santé* de 1794 y la *Maternité* de París y el Hôtel Dieu. La escuela de *sage-femmes* (mujeres sabias=parteras) y *garde-malades* (cuidadoras de enfermos), fue dirigida por el doctor Badoulocque y Mme. La Chapelle⁽²⁻⁴⁾.

Creación y primeros pasos de la escuela de hakimas de Clot-Bey y Mehmet Alí.

Organizada desde el gobierno con finalidad, primero militar, y después civil, fue un proyecto político, económico, científico y social entre las muchas reformas del virrey Alí para el país del Nilo. Este proyecto concreto tuvo la oposición de la nobleza y algunos ulemas, líderes religiosos⁽⁵⁻¹⁰⁾. Esta primera escuela de enfermería permitió la entrada en la escena social de la mujer. Era un sistema educativo, diseñado por Clot Bey, basado en el modelo francés⁽¹¹⁾. La escuela al lado de los hospitales realizaba una labor docente y asistencial, en contraposición al sistema alemán, desarrollado en las ideas de Humboldt: medicina de laboratorio, institutos universitarios de investigación para cada especialidad. En el sistema francés, las lecciones en los hospitales eran la parte práctica de los estudios: el cuidado de los enfermos era parte importante de la formación académica de “las mujeres profesionales de la sanidad”⁽¹⁰⁾: teoría y práctica unidas para la formación. Las alumnas tenían seis años de preparación para ofrecer una mejor asistencia sanitaria al pueblo: vacunaciones, natalidad, control de mortalidad y epidemias, salud pública, cirugía menor, curación de heridas, farmacología. El programa de Clot Bey “... incluye los siguientes cursos: 1º elementos de la lengua árabe...; 2º la teoría y la práctica de los partos; 3º cuidados de higiene de las mujeres embarazadas, las que están prontas a parir y los recién nacidos; 4º ... tratar las enfermedades leves; 5º principios quirúrgicos básicos, ... los apósitos simples de heridas, la cauterización, ampollas, sedales; 6º ... practicar sangrías, la vacunación, aplicación de ventosas y sanguijuelas; 7º el conocimiento y la preparación de los medicamentos más comunes... Tenemos ya suficientes (alumnas) preparadas para enseñar a las estudiantes a partir de ahora bajo la dirección de una maestra extranjera, en el arte de los partos...”⁽⁵⁻¹⁰⁾.

Impacto de la profesión en la sociedad.

La labor de la *hakima* destacó por su efecto en la población a la que iba destinada: mujeres y

niños. Primero, como sanitarias militares, atendían a los familiares en el ámbito castrense, realizaban la exploración de las pacientes para detectar enfermedades venéreas, etc. En poco tiempo sus labores se extendieron a la población civil. En la escuela se llegaron a licenciar, hasta 1847, más de 60 *hakimas* que aportaron un bien social a la comunidad. En El Cairo se vacunaron 61.000 niños contra la viruela, entre abril de 1837 y julio de 18407. Tareas que desarrollaban las *hakimas*: eran las encargadas del examen físico de las mujeres en centros de cuarentena de peregrinos de los puertos de Damietta, Rosetta, Suez y Alejandría; la asistencia y tratamiento de las mujeres ingresadas en el hospital de la marina de Alejandría; encargadas del diagnóstico de muerte de mujeres; registro estadístico de nacimientos y de mortalidad de madres e infantes. El control de los registros dio lugar a la obtención de datos e identificar problemas endémicos de salud y planificar programas de medicina preventiva e higiene pública; en hospitales y consultorios prestaban la atención propia del cuidado de enfermos. Colaboraban en investigaciones policiales y con la justicia con informes forenses, tanto en periodo de epidemias como en tiempos exentos de plagas⁽¹²⁾. Para ayudar a la policía se contaba con el personal sanitario en las comisarías: (*hakimat al-Dabtiyyat*), realizaban exploraciones en caso de detectarse signos de violencia, agresiones o violaciones, exploraban cadáveres, aunque las autopsias y los análisis toxicológicos se realizaban en el hospital; incluso emitían informes forenses cuando eran requeridos por las cortes de justicia^(12,13,14).

La gran reforma sanitaria que se llevó a cabo permitió a la mujer *hakima* un nuevo y relevante papel en la sociedad, en la administración, en el ejército y en la higiene pública, sobre todo por su formación académica en la que primaban las nuevas teorías y conceptos médicos avanzados⁽¹⁴⁾. Los estudios y las labores sociales de las *hakimas* propiciaron cambios de mentalidad, aun con ciertas controversias. La entrada de la mujer en la vida pública obligó a reformas legales de gran calado y la redacción de nuevos códigos legales⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, sobre todo en función de los informes forenses que eran requeridos a estas mujeres profesionales de la enfermería y la sanidad^(8,10,12,14-17). Lo que favoreció el progreso social de la mujer en el mundo jurídico de la sociedad egipcia del siglo XIX^(13,14).

La escuela de *Hakimas* de Abú-Zábel y

el Instituto de Diaconisas de Kaiserswerth: breve comparación.

Las características que distinguen y separan ambos centros son interesantes de considerar para fijar la preponderancia cronológica de una y otra institución. Así, la Escuela de *Hakimas* se creó en marzo 1832⁽¹⁸⁾. La enseñanza que se impartía era de carácter laico, propiciada por el gobierno del Estado, con un objetivo primordial: la salud física de las personas, primero en el ejército y después en la población civil; las alumnas eran jóvenes de hasta 20 años. La docencia estaba a cargo de médicos, expertas matronas y enfermeras, antiguas alumnas y un ulema que impartía clases de lectura y escritura de la lengua árabe, basadas en el Corán. Los exámenes eran muy rigurosos y de carácter estatal. La enseñanza práctica se impartía en el hospital (modelo francés), con asistencia a los partos, atención a los enfermos, curas y vendajes a los heridos, vacunaciones, etc. La enfermería y la medicina se unían para sanar a los enfermos. Tras el periodo de aprendizaje vivían fuera del hospital formando su propia familia.

El Instituto de Diaconisas fue creado en octubre de 1836 por el pastor protestante Theodor Fliedner. Primaba el espíritu religioso sobre la sanación del cuerpo; así se nos habla de “caridad femenina”, “piedad”, etc. La teoría era impartida por médicos, el propio Fliedner explicaba teología y teoría moral, fundamentados en el espíritu cristiano. Las alumnas realizaban un examen de farmacología de carácter estatal. Las prácticas de enfermería eran supervisadas por la esposa de Fliedner, Friederike Münster. La enfermería separada de la medicina: prevalece el “consuelo caritativo”. Las diaconisas vivían en la “casa-madre” en comunidad y no recibían ningún tipo de salario. (Tabla 1).

CONCLUSIONES

Se trata de la Primera Escuela de Enfermería-Matronas del mundo, con un programa académico novedoso, con profundos conocimientos científicos, reglado, con una duración de seis años, con lecciones prácticas en los hospitales, junto al enfermo. Comenzó a funcionar antes que el Instituto de diaconisas de Fliedner en Alemania (octubre de 1836), y mucho antes de la revolución de la enfermería de Florence Nightingale. Era una escuela laica, bajo el patrocinio del Estado, que ha sobrevivido hasta la actualidad. Respondió a una necesidad social, al carecer el médico, el *hakim*, de licencia para atender

<u>Kaiserswerth -Instituto de Diaconisas</u>	<u>Abú-Zábel -Escuela de Hakimas.</u>
-Octubre 1836.	-Marzo 1832.
-Vinculado a la religión, protestante, espíritu religioso, caridad femenina, papel filantrópico, piedad.	-Enseñanza laica para la práctica sanitaria.
-Edad de las alumnas entre 25 y 30 años.	-Menores de 20 años.
-Teoría impartida por médicos.	-Teoría impartida por médicos profesores de la escuela de medicina; estudio de tratados de medicina; antiguas alumnas, ulema (líder religioso) lectura y escritura.
-Examen estatal de farmacología.	-Todas las asignaturas con exámenes estatales y rigurosos. Las alumnas suspensas son retiradas a trabajos más onerosos en el hospital.
-Ética impartida por el pastor Fliedner.	-Un ulema imparte escritura y lectura del Corán.
-Práctica en cuidados supervisados la esposa de Fliedner	-Prácticas en el hospital: asistencia a partos, vacunaciones, asistencia a los enfermos, higiene pública, pequeña cirugía, medicamentos simples, informes forenses...
-Enfermería separada de la medicina.	-Enfermería y medicina unidas para la sanación de los pacientes, sin mentalidad apostólica.
-Vivían en el hospital hasta el final de su vida.	-Vivían fuera del hospital; podían conformar una familia, etc.

Tabla 1. Comparativa entre *Kaiserswerth* y *Abú-Zábel*.

y asistir a las mujeres y niños. La función social y las tareas laborales de estas profesionales abarcaban toda la atención a la salud y al cuidado de las mujeres y niños. Se asentaron bases y normas de higiene pública: cuarentenas en los puertos; campañas de vacunación; registros de natalidad y mortalidad. Se crearon numerosos consultorios para cirugía menor, curación de heridas y farmacología sencilla, entre otras labores de enfermería. Las *hakimas* produjeron un gran impacto y un importante beneficio social;

la condición femenina varió notablemente su papel en la sociedad. La escuela, que comenzó con 10 alumnas, aún persiste en la formación de enfermeras y matronas, casi 190 años después perdura y se moderniza. Y en la actualidad se denomina Facultad Universitaria de Enfermería.



Fig. 1. Los protagonistas de esta historia.

BIBLIOGRAFÍA

- Schlumbohm J. The Practice of Practical Education: Male Students and Female Apprentices in the Lying-in Hospital of Göttingen University, 1792-1815. *Medical History*. 2007; 51(1): 3-36.
- Morel MF. Histoire de la naissance en France (XVIIe-XXe). *ADSP: ac-tualité et dossier en santé publique*. 2007;61-62: 22-28.
- Debal-Morche A. Des cours de formation á l'accouchement au 18e siècle. [Internet]. Touraine Le Departement: Archivos de Indre-et-Loire, (serie C 354 a C 356), et les recherches effectuées par Barbara Adam, pour son mémoire de maîtrise, intitulé «Des sages-femmes, des femmes sages?», soutenu á l'université F.Rabelais de Tours, en 2004. [acceso 27 julio 2015]. Disponible en: http://archives.cg37.fr/Outil/DES_COURS_DE_FORMATION_A_L_ACCOUCHEMENT_AU_18E_SIECLE-ADEF.html.
- Hickey D. To Improve the Training of Nurses in France: the Manuals Published as Teaching Aids, 1775-1895. *CBMH/BCHM*. 2010; 27(1): 163-184.
- Clot Bey AB. *Aperçu générale sur l'Egypte*. Pais: Fortin, Masson et cie.; 1840. 572 p.
- Bowring J. *Report Egypt and Candia*. London: Clowes and Sons; 1840. 236 p.
- Sonbol AA. *The Creation of a Medical Profession in Egypt, 1800-1922*. Syracuse: Syracuse University Press; 1991. XII + 177 p.
- Fahmy K. Mujeres, medicina y poder en Egipto en el siglo XIX. En: Abu-Lughod L. *Feminismo y modernidad en Oriente Próximo*. Valencia: Ed. Cátedra; 2002. p. 59-111.
- Abudigeiri H. *Gender and the Making of Modern Medicine in Colonial Egypt*. London: MPG Books Groups; 2010. 282 p.
- Kuhnke L. *Lives at Risk. Public Health in Nineteenth-Century Egypt*. [Internet]. Los Angeles: University of California Press; 1990. 233 p. [acceso 15 junio 2014]. Disponible en: <http://publishing.cdlib.org/ucpressebooks/view?docId=ft5t1nb3mq&brand=ucpress>.
- Albarracín Teulón A. Las ciencias médicas en España. En: Huertas R, Romero AI, Álvarez R. (coords.). *Perspectivas psiquiátricas*. Madrid: CSIC; 1987. p. 7-18.
- Fahmy K. The Anatomy of Justice: Forensic Medicine and Criminal Law in Nineteenth-Century Egypt. *Islamic Law and Society*, 1999; 6(2): 224-271.
- Pozuelo-Fúnez C, Dusuky A, Pozuelo-Reina A. Enseñanza y práctica de la medicina legal. Escuela de Hakimas de Abú Zábel. Impacto en la legislación penal. Egipto, siglo XIX. Comunicación presentada en: VII Reunión científica AEAOF (Asociación Española de Antropología y Odontología Forense); 6-7 noviembre 2015; Toledo.
- Pozuelo-Fúnez C, Dusuky A, Pozuelo-Reina A. Toward Modern Criminology in Egypt 19th Century. The Sanitary Reform of Clot Bey and Mehmet Ali (1832-1876). *Justice for Women. Psychologia Latina. Book of Abstracts. Joint Meeting ESHHS & CHEIRON*. 2016: 169-170.
- Peters R. Mehmed Ali's First Criminal Legislation (1829-1830). *Islamic Law and Society*. 1999; 6(2):164-192.
- Kozma L. Policing Egyptian Women. Sex, Law, and Medicine in Khe-dival Egypt. Syracuse: Syracuse University Press; 2011. 200 p.
- Pozuelo-Fúnez C, Dusuky A, Pozuelo-Reina A. Enseñanza y práctica de la medicina legal. Escuela de Hakimas de Abú Zábel. Impacto en la legislación penal. Egipto, siglo XIX. 2016; Número especial-Libro de resúmenes V Jornada Ciudad Real-Biomédica: 47.
- The Lancet. Vol 1; London; 1833.

Estrategias para optimizar los resultados de la cirugía electiva del cáncer colorrectal: inmunonutrición oral preoperatoria.

Manzanares Campillo M.C.¹

Autora: Maria del Carmen Manzanares Campillo.

Director: Daniel Casanova Rituerto. Catedrático del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Universidad de Cantabria, Santander.

Codirector: Jesús Martín Fernández. Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la UCLM. Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestivo. HGUCR.

Palabras clave:

Cáncer colorrectal — Desnutrición — Inmunonutrición — Complicaciones Infecciosas

Keywords:

Colorectal cancer — Malnutrition — Immunonutrition — Infectious Complications

El manejo actual del cáncer colorrectal precisa de un abordaje multidisciplinar, donde la cirugía constituye el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. Los resultados de dicho abordaje se ven modificados por la aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias, favorecidas por un estado de desnutrición y que son responsables de un incremento de la morbilidad y mortalidad, así como de la estancia hospitalaria y de los costes sanitarios⁽¹⁾. La malnutrición en el ámbito hospitalario y su significativa prevalencia han sido ampliamente documentadas desde los años 70 y en los enfermos con cáncer colorrectal varía de un 45 a un 60 %^(2,3). El manejo perioperatorio de estos pacientes, desde un punto de vista nutricional, se ha modificado según la evidencia científica, encontrándose entre sus opciones terapéuticas actuales la administración de suplementos orales con inmunonutrientes⁽⁴⁾.

En la literatura, diversos metaanálisis muestran que las fórmulas enterales con arginina, ácidos grasos ω -3 y nucleótidos en pacientes quirúrgicos con neoplasias gastrointestinales, reducen la incidencia de complicaciones infecciosas, acortando la estancia hospitalaria aunque sin modificar la mortalidad, constituyendo por tanto, una medida coste-efectiva^(5,6). Sin embargo, estas investigaciones, por su heterogeneidad, presentan múltiples limitaciones en cuanto a su aplicación en el grupo específico de los pacientes con cáncer colorrectal⁽⁷⁾. Asimismo, no existen estudios centrados en este tipo de pacientes donde se analice la prevalencia de desnutrición antes y después de la administración ambulatoria de inmunonutrientes y por ello, consideramos justificada la realización de este estudio prospectivo.

El objetivo principal de nuestro análisis fue valorar la eficacia de la utilización preoperatoria de suplementos orales con inmunonutrientes frente a la preparación quirúrgica habitual en cirugía

¹Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. HGUCR

colorrectal oncológica programada en el servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real, en términos de reducción de la incidencia de complicaciones infecciosas postquirúrgicas.

Realizamos un estudio prospectivo y randomizado. Durante un periodo de 11 meses, se incluyeron 84 pacientes susceptibles de cirugía programada por cáncer colorrectal resecable que cumplieron todos los criterios de inclusión establecidos. Se randomizaron en el grupo SÍ IN: recibió inmunonutrición preoperatoria (Impact© Oral durante un periodo mínimo de ocho días) y el Grupo NO IN: manejo preoperatorio habitual (no recibió inmunonutrición preoperatoria).

Se determinaron parámetros nutricionales, antropométricos e inmunológicos. Asimismo, se registraron las complicaciones postquirúrgicas (y el subgrupo específico de las complicaciones infecciosas). El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 17.0.

En nuestro análisis, dentro de las complicaciones postoperatorias predominaron las infecciosas. Los pacientes no inmunonutridos sufrieron estas complicaciones con mayor frecuencia [40,5 % (17)] que los inmunonutridos [33,3 % (14)], aunque estos resultados no alcanzaron la significación estadística. En los pacientes con cáncer rectal, las complicaciones infecciosas menores fueron más frecuentes en NO IN con respecto de SÍ IN, con un 50 % (8) y un 13,6 % (3), respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,028$).

En la primera consulta antes de la cirugía, la prevalencia global de desnutrición proteica fue del 31 % (26) y calórica del 60,7 % (51) de los pacientes analizados. En nuestro estudio administramos Impact® Oral (Novartis©) como suplemento nutricional en el período preoperatorio inmediato (media $7,3 \pm 0,8$ días), con una pauta de 3 briks (711 ml) al día (volumen ingerido medio de $5180,1 \pm 618,4$ ml). Tras realizar esta intervención nutricional, se volvió a analizar la prevalencia de desnutrición en todos los sujetos. Se observó un incremento en la prevalencia de desnutrición proteica y calórica [45,2 % (38) y 51,2 % (43), respectivamente], que fue superior en NO IN, con resultados significativos en ambas tasas de desnutrición con ($p=0,009$) y ($p=0,034$). Idénticos resultados se obtuvieron en el 5º día postoperatorio, con resultados significativos en la prevalencia de desnutrición proteica ($p=0,035$).

Analizamos, mediante regresión logística, la importancia de diferentes variables en relación con el riesgo de aparición de complicaciones infecciosas

postoperatorias en cirugía colorrectal programada. Centrándonos en la infección de la herida quirúrgica observamos una mayor proporción de varones y fuga anastomótica en el grupo no inmunonutrido que sufrió infección de herida. Analizamos dichas variables mediante regresión logística y observamos que la variable sexo varón presentó un Odds Ratio de 1,2 (IC 95 %: 0,4-3,2) y la fuga anastomótica un OR del 4,5 (IC 95 %: 1,3-16,1). Esta última se comportó como un factor de riesgo, siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p=0,033$).

Entre los parámetros bioquímicos e inmunológicos analizados en la regresión logística únicamente la variable proteínas totales en el 5º día postquirúrgico fue independiente en relación con la aparición de complicaciones infecciosas postquirúrgicas. Los sujetos con niveles bajos de proteínas totales en el 5º día postoperatorio (grupo NO IN) presentaron un riesgo 2,8 veces superior (IC al 95 %: 1,3-6,3) de sufrir estas complicaciones. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p=0,012$).

En los grupos SÍ IN y NO IN de nuestro estudio, la estancia media hospitalaria ($12,7 \pm 58,3$ vs $13,1 \pm 10,8$ días) y la estancia en reanimación ($1,1 \pm 2$ vs $1 \pm 0,8$ días) fueron similares, siendo todos estos hallazgos estadísticamente no significativos. Los gastos se calcularon en euros (€) en función del Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) asignado a cada paciente. La estancia hospitalaria total y los gastos asociados casi se duplicaron en el grupo con complicaciones infecciosas con respecto del que no las tuvo, tanto en SÍ IN [($19,6 \pm 8,9$ vs $9,3 \pm 5,5$ días) y ($12.198,3 \pm 5.431,2$ vs $5.393,4 \pm 3.460,7$ €)] como en NO IN [($20,7 \pm 13,6$ vs $8 \pm 3,1$ días) y ($12.571,2 \pm 8.243,2$ vs $4.513,1 \pm 1.876,5$ €)]. Los resultados fueron estadísticamente significativos ($p<0,001$).

BIBLIOGRAFÍA

1. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Sjødahl R. Population-based study of risk factors for postoperative death after anterior resection of the rectum. *The British Journal of Surgery*. 2006;93(4):498–503.
2. Waitzberg DL, Ravacci GR, Raslan M. Hospital hyponutrition. *Nutrición Hospitalaria*. 2011;26(2):254–264.
3. Cid Conde L, Fernández López T, Neira Blanco P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ, Gómez Lorenzo FF. Hyponutrition prevalence among patients with digestive neoplasm before surgery. *Nutrición Hospitalaria*. 2008;23(1):46–53.
4. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist

- O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clinical Nutrition*. 2006;25(2):224-244.
5. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *The British Journal of Surgery*. 2011;98(1):37-48.
 6. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Annals of Surg*. 2012;255(6):1060-1068.
 7. Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2014;38(1):53-69.

Tromboprofilaxis en cirugía bariátrica.

Muñoz-Atienza V.¹, Gil-Rendo A.¹, Amo-Salas M.², Núñez-Guerrero P.¹,
Martín-Fernández J.¹

Autora: Virginia Muñoz-Atienza.

Palabras clave: Cirugía bariátrica

Keywords: Obesity surgery

Para la prevención del tromboembolismo venoso en cirugía bariátrica no se conoce por completo el fármaco óptimo, la dosis y la duración de la terapia farmacológica. Sin embargo, la profilaxis mecánica combinada con alguna forma de heparina, en la mayoría de los casos con heparina de bajo peso molecular, es altamente recomendada.

El riesgo de enfermedad tromboembólica (ETV) en pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica es elevada: la frecuencia de trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar es de 2,4% y 0,1%, respectivamente, siendo la principal causa de muerte dentro de los primeros 30 días tras el procedimiento quirúrgico⁽¹⁾.

La mayoría de los pacientes que se someten a cirugía bariátrica tienen dos factores de riesgo de ETV: la obesidad y la cirugía, y uno o más de otros factores de riesgo protrombóticos y comorbilidades de riesgo⁽²⁾.

Siempre que sea posible, se deben combinar múltiples estrategias. La profilaxis mecánica sola nunca es suficiente. La deambulación temprana siempre debe fomentarse, además de las medidas de profilaxis mecánica. La 9ª Reunión de la *American College of Chest Physician* en terapia antitrombótica y trombolítica recomiendan combinar la profilaxis

farmacológica con el uso de medias de compresión graduadas y/o dispositivos de sistemas de compresión neumática intermitente (CNI) en pacientes sometidos a cirugía general de alto riesgo, sin poder aplicar una tromboprofilaxis equiparable a los grupos de pacientes obesos mórbidos y sometidos a procedimientos de cirugía bariátrica. Reconocidos estos pacientes como un grupo con riesgo especialmente alto, clasificados con escala de Caprini >4, sus recomendaciones son: tromboprofilaxis farmacológica de rutina, a dosis superior a las usuales, combinada con el uso óptimo de CNI⁽³⁾.

La forma y la duración de la profilaxis farmacológica óptima contra ETV en pacientes con obesidad mórbida son desconocidas. Se recomienda profilaxis con una HBPM, pero hay una falta general de consenso sobre el momento, la dosis y la duración del tratamiento. Hasta el momento no se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados aleatorios que evalúen la terapia óptima.

Cuando se utiliza heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis fijas, hay una fuerte correlación negativa entre el peso corporal total y el efecto anticoagulante de la HBPM ajustada al peso. La determinación de la dosis según niveles de anti-Factor Xa (AFXa) puede ser mejor que las dosis fijas para pacientes obesos⁽⁴⁾.

Se plantea una profilaxis farmacológica extendida en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, en particular aquellos con múltiples factores de

¹Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. HGUCR

²Departamento de Matemáticas, Facultad de Medicina de Ciudad Real, UCLM

riesgo de ETV. La mayoría de los episodios de ETV se registran después del cese de la profilaxis, por lo tanto, la profilaxis prolongada podría tener grandes beneficios. Sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado la dosis óptima y la duración del tratamiento^(5,6,7).

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los niveles de AFXa tras la administración de dosis fijas de HBPM, relacionando estos niveles obtenidos, en rango terapéutico o no, con los eventos tromboticos y hemorrágicos ocurridos, el índice de masa corporal (IMC) y el resto de comorbilidades y factores de riesgos presentados por pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica. Fue un estudio prospectivo, abierto, de 122 pacientes (79% mujeres, edad media 42 años). Con un IMC medio 48.4 Kg/m², (<50 Kg/m²: 59%, 50-60 Kg/m²: 32.8%, >60 Kg/m²: 8.2%). Se llevaron a cabo los procedimientos quirúrgicos de bypass gástrico (74.6%) y tubular gástrico (25.4%) por vía laparoscópica. Nuestros pacientes presentaban entre 0 y 2 comorbilidades, y entre 2 y 4 factores de riesgo protrombóticos.

Administramos bemiparina 5000 UI s.c. cada 24h desde al primer día postoperatorio y prolongándola durante 30 días. Los niveles AFXa fueron determinados en el 2º y 3º día postoperatorio, tras 3-4h de la administración de la heparina. Se encontraron dentro del rango terapéutico (entre 0.3-0.5 UI/ml) 50 determinaciones, 71 en rango subterapéutico (<0.3 UI/ml) y 7 por encima de rango (>0.5 UI/ml). No encontramos relación significativa entre los niveles de AFXa y los eventos hemorrágicos ni tromboembólicos.

A la profilaxis farmacológica, sumamos la utilización de sistemas de compresión neumática durante la intervención quirúrgica e incentivamos la deambulación precoz desde el postoperatorio inmediato. El promedio de duración de la cirugía fue 90 minutos, y la duración media de la hospitalización de 5 días.

En ningún paciente objetivamos ETV. Realizamos ecografía doppler preoperatoria (en el 76%) y al mes de la intervención (en el 46%) sin diagnosticar TVP subclínicas. Siete pacientes registraron episodios hemorrágicos graves (5.7%: 4 casos secundarios a dehiscencia de anastomosis, 2 sangrados de la línea de grapado de anastomosis y 1 caso de hematoma de la vaina de los rectos anteriores). La hemorragia no se asoció con los niveles de AFXa por encima de rango terapéutico (<0.5 UI/ml).

Hemos encontrado correlación negativa y signi-

ficativa entre el IMC y AFXa (AFXa1º p=0.053, AFXa2º p=0.080), lo que nos permitiría concluir que los pacientes con pesos más elevados no alcanzarían rango terapéutico de AFXa con la administración de bemiparina 5000UI/24h. Además, esta relación se mantiene para las categorías de IMC <50 Kg/m² y 50-60 Kg/m².

También hallamos correlación significativa y positiva, entre el número de comorbilidades y el número de factores de riesgo (FR) protrombóticos (p=0.001), y entre el IMC y el número de FR (p=0.080). En los pacientes con mayor número de comorbilidades también predispondrían a mayor número de factores de riesgo protrombóticos, y mayor riesgo, por lo tanto, de sufrir ETV. Hecho que igualmente ocurría en los pacientes con pesos más elevados.

En la revisión de la literatura que hemos llevado a cabo, no hemos encontrado ensayos clínicos randomizados ni recomendaciones de expertos sobre el adecuado tratamiento trombotoprotéctico en obesos mórbidos tras cirugía bariátrica. Los estudios registrados, con multitud de pautas y tipos de heparinas, apenas llegan en nivel de recomendación 2B. La mayoría de las publicaciones no encuentra una relación entre los niveles de AFXa y ETV y hemorragias⁽⁸⁾. A pesar de la gran variabilidad en la dosificación de distintas heparinas (tanto heparinas no fraccionadas -HNF- como HBPM) presentan un perfil de seguridad protegiendo de ETV sin aumentar el riesgo de sangrado.

Nuestra pauta de bemiparina 5000UI/24h durante 30 días tras cirugía de la obesidad, parece proteger a nuestros pacientes de ETV, sin aumentar el riesgo de hemorragia mayor. La morbimortalidad de nuestros pacientes se encuentra por debajo de los niveles considerados como óptimos por la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad. Hacen falta ensayos clínicos con mayor número de sujetos para llevar a cabo un estudio de seguridad y eficacia farmacológica. Se podría plantear continuar este proyecto como estudio multicéntrico para alcanzar una serie con el tamaño adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *The American Journal of Medicine*. 2005 Sep;118(9):978-980.
2. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ, American College of Chest Physician. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest

- Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):110S–112S.
3. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S–77S.
 4. Agarwal R, Hecht TEH, Lazo MC, Umscheid CA. Venous thromboembolism prophylaxis for patients undergoing bariatric surgery: a systematic review. Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2010 Mar;6(2):213–220.
 5. Carmody BJ, Sugarman HJ, Kellum JM, Jamal MK, Johnson JM, Carbonell AM, et al. Pulmonary embolism complicating bariatric surgery: detailed analysis of a single institution's 24-year experience. Journal of the American College of Surgeons. 2006 Dec;203(6):831–837.
 6. Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP, Sapala MA. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. Obesity Surgery. 2003 Dec;13(6):819–825.
 7. Gonzalez R, Haines K, Nelson LG, Gallagher SF, Murr MM. Predictive factors of thromboembolic events in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2006 Feb;2(1):30–35; discussion 35–36.
 8. Egan G, Ensom MHH. Measuring anti-factor xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. The Canadian Journal of Hospital Pharmacy. 2015 Feb;68(1):33–47.

Tratamiento del hipotiroidismo subclínico en atención primaria.

Pardo Mora M.J.¹, Baladrón González V.², Redondo Sánchez J.², Pascual Salas M.², Redondo Calvo F.J.³, González Hidalgo E.¹

Resumen

Introducción: Al ser el Hipotiroidismo subclínico una patología habitual en Atención Primaria y no existir una guía clara al respecto se realiza una revisión sistemática para reunir una información clara, rigurosa y actualizada que facilite la toma de una decisión clínica y proponer unas recomendaciones según la medicina basada en la evidencia.

Metodología: Se define la pregunta ¿deberíamos los médicos de familia recomendar la terapia con levotiroxina a todos los pacientes adultos con un hipotiroidismo subclínico excluyendo a las mujeres embarazadas? Se realiza una búsqueda federada de la información en las principales bases de datos electrónicas, basada en la pirámide de las 6S. Se hace una lectura crítica y sistemática de los artículos seleccionados y se proponen una serie de recomendaciones basadas en los niveles de evidencia conocidos.

Conclusiones: No existe evidencia de disminución de la morbilidad ni de la mortalidad cardiovascular al tratar con levotiroxina a todos aquellos pacientes con un hipotiroidismo subclínico. Por ello debemos recomendar el tratamiento con levotiroxina al haber evidencia de beneficio, con un grado de recomendación A con niveles de TSH superiores a 10 mU/L, bocio, gestación o deseo de ésta y niveles de TSH en aumento. Y con un grado de recomendación C cuando existen síntomas sugestivos de hipotiroidismo (astenia, déficit cognitivos), dislipemias o anticuerpos antitiroideos positivos, por lo que esta decisión debe ser conjunta entre médico y paciente, no existiendo una guía clara a este respecto.

Keywords: Hypothyroidism — Subclinical Hypothyroidism — Levothyroxine — Treatment

Correspondencia: María Jesús Pardo Mora
Hospital General Universitario de Ciudad Real
C/ Rafael Torija s/n
13005 Ciudad Real
e-mail: mjpardomora@hotmail.com

Este trabajo ha sido presentado en la VIII Jornada de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Ciudad Real.

¹Médico Especialista en Medicina de Familiar y Comunitaria. GAI Ciudad Real.

²FEA de Anestesiología y Reanimación. HGUCR.

³FEA de Anestesiología y Reanimación. Coordinador Investigación, Formación, Docencia y Calidad. HGUCR.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico se define como un nivel sérico de hormona estimulante del tiroides (TSH) alto con valores normales de las hormonas tiroideas libres¹. Presenta una prevalencia del 4-8% en la población general y del 15 al 18% en mujeres a partir de los 60 años⁽¹⁾. Aunque hay evidencia de que el tratamiento con levotiroxina en el hipotiroidismo subclínico puede mejorar el perfil lipídico, la función cognitiva y la función ventricular izquierda ecográfica, esto no se traduce en los estudios en una disminución en la morbilidad o mortalidad⁽²⁾. Se crea por lo tanto controversia en cuanto a la morbilidad, su importancia clínica y si estos pacientes deben ser tratados⁽¹⁾. Por todo ello, al ser una patología habitual en Atención Primaria y no existir una guía clara al respecto se realiza una revisión sistemática que permita reunir una información clara, rigurosa y actualizada para la toma de una decisión clínica.

METODOLOGÍA

Formulación de la pregunta clínica.

Componentes fundamentales:

1. Situación clínica que se evalúa: Hipotiroidismo subclínico.
2. Pacientes en que se evalúa: Pacientes adultos excluyendo a las mujeres embarazadas.
3. Intervención a evaluar: Tratamiento del hipotiroidismo subclínico.
4. Medida del efecto: morbilidad asociada a la falta de tratamiento, a la ausencia del mismo.

Tras definir los componentes fundamentales la pregunta es la siguiente: ¿deberíamos los médicos de familia recomendar la terapia con levotiroxina a todos los pacientes adultos con un hipotiroidismo subclínico excluyendo a las mujeres embarazadas?

Búsqueda bibliográfica.

Se realizó una búsqueda federada de la información basada en la pirámide de las 6S⁽³⁾, modelo de ayuda para la toma de decisiones clínicas integrado en un sistema de evaluación clínica de la evidencia científica. Este modelo, representado gráficamente en una pirámide, describe los distintos recursos según sus niveles de evidencia en:

- Estudios: trabajos originales, individuales ya evaluados y trabajos no evaluados (preguntas clínicas y PubMed-NB que el autor debe evaluar).

Son los que aportan menor nivel de evidencia.

- Sinopsis de estudios: resúmenes de estudios individuales seleccionados mediante el uso de medicina basada en la evidencia.

- Síntesis: revisiones sistemáticas.

- Sinopsis de síntesis: resúmenes de revisiones sistemáticas seleccionadas de revistas de medicina basada en la evidencia.

- Sumarios: textos de práctica clínica y guías de práctica clínica basada en la evidencia.

- Sistemas computerizados de apoyo a la toma de decisiones clínicas, siendo éstos últimos los de mayor nivel de evidencia pueden aportar al estar basados en los niveles anteriores.

Con los términos: “hipotiroidismo subclínico”, “tratamiento”, “adultos” y “no embarazadas” y los operadores booleanos Hipotiroidismo subclínico AND tratamiento, Hipotiroidismo subclínico AND adultos, Hipotiroidismo subclínico AND no embarazadas, se realizó una búsqueda en Tripdatabase, Cochrane Library, safe practical clinical answer (CKS), Fistera y Pud med.

Se realiza una lectura crítica y sistemática de los artículos seleccionados y se trata de realizar una serie de recomendaciones basadas en los niveles de evidencia conocidos^(4,5). No se realiza revisión por pares.

RESULTADOS

Basándonos en los principales estudios encontrados en nuestra búsqueda se pasa a comentar los de mayor relevancia.

1) En el sumario de evidencia (CKS), se recomienda:

- Si la TSH es menor o igual a 10 mU/L, confirmar el resultado repitiendo la analítica al cabo de 3-6 meses con TSH, Tiroxina(T4) y anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO).
- No se recomienda el tratamiento de forma rutinaria.
- Considerar el tratamiento si existe bocio, si la TSH está en aumento y existe gestación o planes de gestación.
- Considerar tratamiento si existen síntomas compatibles con un hipotiroidismo y sólo continuarlos si hay una clara mejoría de síntomas. Medir en este caso la TSH anualmente.
- Si no se trata, es necesario controlar la función

tiroidea. Anualmente si los anticuerpos anti-TPO son positivos o antes si aparecen síntomas. Cada tres años si los anticuerpos anti-TPO son negativos o antes si aparecen síntomas^(6,7).

- Cuando la TSH es menor a 10 mU/L no hay evidencia de que exista una relación con los síntomas, las hiperlipidemias o la disfunción cardíaca^(8,9,10).
- No hay evidencia de que exista beneficio al tratar cuando la TSH esté alta pero sea menor de 10mU/L^(9,11,12,13,14).
- No hay evidencia de que el tratamiento con levotiroxina mejore la supervivencia o disminuya la morbilidad cardiovascular, mejore la calidad de vida o los síntomas^(8,15).
- Sin embargo, se reconoce que hay personas con TSH entre 4,5 mU/L y 10 mU/L que tienen síntomas compatibles con un hipotiroidismo. Es decisión conjunta entonces entre médico y paciente si tratar⁽⁷⁾.
- Si la TSH es mayor de 10 mU/L, confirmar este resultado repitiendo la analítica al cabo de 3 meses y comenzar el tratamiento con levotiroxina si se confirma el resultado⁽⁶⁾.
- Una TSH superior a 10 mU/L se asocia con el aumento del riesgo de eventos coronarios y mortalidad coronaria⁽¹⁶⁾.
- El tratamiento con levotiroxina no debe ser planteado inicialmente sino que se recomienda consultar con un especialista si la persona es muy mayor, ha comenzado a tomar amiodarona, hay sospecha de trastorno del tiroides o tiene una dolencia cardíaca inestable⁽⁶⁾.
- También debemos remitir al especialista en el caso de embarazadas, menores de 16 años, síntomas que no mejoran pese a tratamiento adecuado con levotiroxina y TSH en aumento pese a tratamiento correcto^(17,18,19).

2) En una revisión de La Biblioteca Cochrane Plus se encuentra:

- En los ensayos clínicos actuales la terapia de reemplazo con levotiroxina para el hipotiroidismo subclínico no produjo resultados de una mejoría en la supervivencia o una disminución de la mortalidad cardiovascular.
- Los datos sobre la calidad de vida y los síntomas no demostraron diferencias significativas entre los grupos de intervención.
- Algunas pruebas indican que el reemplazo con levotiroxina mejora algunos parámetros del perfil

lipídico y de la función ventricular izquierda^{1,(20)}.

3) Una revisión de Fistera nos recomienda:

- Si la TSH es mayor a 5 mU/L, se debe confirmar el resultado repitiendo la analítica con TSH, T4 y Anticuerpos antitiroideos al cabo de 6 semanas.
- Indicar tratamiento sustitutivo en los casos de:
 - o Depresión.
 - o Embarazo o deseos de gestación.
 - o Niños.
 - o Hipotiroidismo por determinadas causas: Autoimmune, Post I131, Postradioterapia externa, Posttiroidectomía subtotal.
 - o TSH mayor a 10 mU/L.
 - o Bocio.
 - o Aparición de síntomas (astenia o déficit cognitivo) o dislipemias. Realizar tratamiento de prueba durante 3-6 meses.
 - Existen dudas sobre su beneficio en cardiopatía isquémica, arritmias, osteoporosis, mayores de 60 años, especialmente mayores de 85 años en los que el hipotiroidismo subclínico se asocia a longevidad⁽²⁰⁾.

4) En una pregunta clínica incluida en una revista médica, American Family Physician sobre si debemos recomendar el tratamiento con levotiroxina a todos los pacientes con un hipotiroidismo subclínico, basada en una revisión Cochrane⁽²⁾ vemos:

Aunque hay evidencia de que la terapia hormonal en pacientes con hipotiroidismo subclínico puede mejorar los niveles de lípidos, la función cognitiva y la función ventricular izquierda, no hay evidencia de que ello disminuya la morbilidad o la mortalidad cardiovascular⁽²⁾.

5) En una pregunta clínica incluida en una revista médica, American Family Physician, sobre el manejo del hipotiroidismo subclínico nos indica, basada en una guía de práctica clínica:

- El tratamiento es beneficiosos en pacientes con TSH superior a 10 mU/L o anticuerpos anti-TPO positivos, en embarazadas y en aquellos con síntomas sugestivos de hipotiroidismo⁽²¹⁾.
- El tratamiento no es beneficioso si los niveles de TSH se encuentran entre 4,5 mU/L y 10 mU/L en pacientes asintomáticos pero se debe hacer una nueva analítica al cabo de 6-12 meses (nivel recomendación C)⁽²²⁾.

6) Una revisión del Journal of American Medical Association (JAMA) acerca del riesgo coronario y

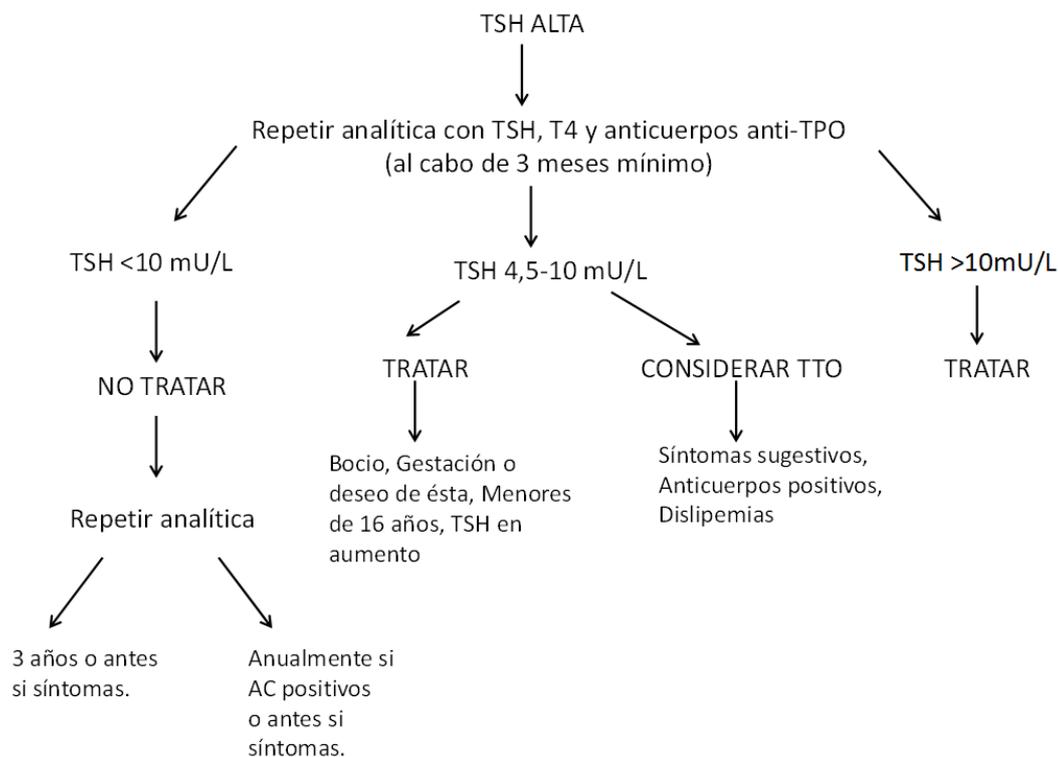


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento propuesto según los niveles de evidencia obtenidos.

mortalidad en el hipotiroidismo nos dice que:

- El hipotiroidismo subclínico se asocia con un aumento en el riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular en aquellos con una TSH alta, particularmente en aquellos con niveles de TSH de 10 mU/L o más⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIONES

No existe evidencia de disminución de la morbilidad ni de la mortalidad cardiovascular al tratar con levotiroxina a todos aquellos pacientes con un hipotiroidismo subclínico.

Tratar sin estar justificado puede provocar un hipertiroidismo iatrogénico, estados de ansiedad y osteoporosis⁽²⁾.

Por ello la decisión de tratar o no debe realizarse en función de los niveles séricos de TSH y de las circunstancias individuales de los pacientes (Ver fig1).

En función de los niveles séricos de TSH:

Con niveles de TSH 4,5- 10 mU/L, no hay evidencia de beneficio pero repetir la analítica al cabo de 6-12 meses⁽²²⁾ Grado de recomendación C.

Con niveles superiores de TSH de 10 mU/L, si hay evidencia de beneficio con el tratamiento sustitutivo con levotiroxina⁽⁷⁾ Grado de recomendación A.

Determinadas circunstancias del paciente tales como bocio, gestación o deseo de ésta, TSH en aumento y menores de 16 años⁽⁷⁾. Nivel de evidencia IIA, III. Grado de recomendación A.

Síntomas sugestivos de hipotiroidismo (astenia, déficit cognitivos), dislipemias o anticuerpos antitiroideos positivos, son circunstancias en las que se puede plantear el tratamiento (Grado de recomendación C), esta decisión debe ser conjunta entre médico y paciente, no existiendo una guía clara a este respecto⁽⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villar, H S, O V, AN A. Reemplazo de la hormona tiroidea para el hipotiroidismo subclínico.; 2008.
2. Herrick B. Subclinical hypothyroidism. American Family Physician. 2008 Apr;77(7):953–955.
3. DiCenso A, Bayley L, Haynes RB. ACP Journal Club. Editorial: Accessing preappraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. Annals of Internal Medicine. 2009 Sep;151(6):JC3–2, JC3–3.

4. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992 Nov;268(17):2420–2425.
5. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996 Jan;312(7023):71–72.
6. Foundation BT. BTA, ACB and BTF(2006) UK guidelines for the use of thyroid function test. Association for Clinical Biochemistry. -;
7. The NHS Clinical Knowledge Summaries;
8. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004 Jan;291(2):228–238.
9. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Jan;91(1):145–153.
10. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FDR, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Annals of Internal Medicine*. 2006 Oct;145(8):573–581.
11. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1984 Jul;101(1):18–24.
12. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *Journal of General Internal Medicine*. 1996 Dec;11(12):744–749.
13. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001 Mar;86(3):1110–1115.
14. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *The American Journal of Medicine*. 2002 Apr;112(5):348–354.
15. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007 Jul;(3):CD003419.
16. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism. *JAMA*. 2010 Dec;304(22):2481; author reply 2482.
17. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996 Aug;313(7056):539–544.
18. RCP (2009) The diagnosis and management of primary hypothyroidism. Royal College of Physicians, Association of Clinical Biochemistry, Society for Endocrinology, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation Patient Support Group and British Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes. RCP London. 2009;.
19. Vaidya B, Pearce SHS. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008 Jul;337:a801.
20. MJ M. ¿Qué es el hipotiroidismo subclínico?. *Pregunta clínica.*; Fisterra.
21. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2002 Nov;8(6):457–469.
22. Ibay AD, Bascelli LM, Nashelsky J. Management of subclinical hypothyroidism. *American Family Physician*. 2005 May;71(9):1763–1764.

Evaluación de una consulta de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón.

Bujalance Cabrera C.¹, Lázaro Polo J.¹, Herrero González B.¹, Mata Calderón P.¹, Villa Guzmán J.C.², Pastor C.³, Rienda M.A.³, Gonzalez B.⁴, López R.⁵, Martín Carrasco C.¹, Martínez-Conde Guitiérrez-Barquín C.¹, Sanz Martínez J.¹, Sanz M.⁶

Resumen

Objetivo: Describir los tiempos de demora de tratamiento y hospitalizaciones de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón (CP) de la consulta de diagnóstico rápido de CP (CDR-CP) durante el primer año de funcionamiento. Adicionalmente se revisan los datos demográficos de los casos. **Material y métodos:** Se incluyeron 35 pacientes diagnosticados de CP en la CDR-CP desde octubre 2014 hasta septiembre de 2015. Se recogieron los intervalos de tiempo desde la primera visita a la CDR-CP hasta la consulta especializada (oncología o cirugía torácica) y hasta el tratamiento, así como diferentes variables (edad, sexo, hábito tabáquico, servicio de procedencia, demora de TAC y/o PET, PAAF, EBUS/EUS, histología, estadificación, tipo de tratamiento). **Resultados:** La edad media fue de 66 años, predominando los varones con antecedentes de hábito tabáquico y derivados de la consulta de neumología. La estirpe más frecuente fue el epidermoide con un estadio avanzado al diagnóstico, siendo el principal tratamiento el oncológico. La mediana de tiempo desde la primera visita hasta el inicio del tratamiento fue de 40 días (26-59) mientras que la mediana de tiempo desde la primera visita hasta la consulta especializada fue de 30 días (22-43). La mayoría de los pacientes, más del 80%, iniciaban el tratamiento dentro de las recomendaciones de las guías clínicas. Sólo hubo dos pacientes (5.8%) que ingresaron de manera urgente, con una estancia media de 9.5 (0.7) días. **Conclusión:** Con la CDR-CP se consigue un manejo adecuado de los pacientes con sospecha de CP de manera ambulatoria, con escasos ingresos hospitalarios y sin que se demore el inicio del tratamiento.

Palabras clave: Cáncer de pulmón — Diagnóstico rápido — Tratamiento rápido — Demoras

Keywords: Lung cancer — Quick diagnosis — Quick treatment — Delays

Correspondencia: Carlos Bujalance Cabrera
e-mail: carlosbujalance@hotmail.com

El presente trabajo no ha recibido financiación para su realización.

¹Servicio de Neumología. HGUCR.

²Servicio de Oncología Médica. HGUCR.

³Servicio de Radiodiagnóstico. HGUCR.

⁴Servicio de Medicina Nuclear. HGUCR.

⁵Servicio de Anatomía Patológica. HGUCR.

⁶Servicio de Oncología Radioterápica. HGUCR.

INTRODUCCIÓN

En el año 2013 en España murieron 21689 pacientes por cáncer de pulmón (CP), de los cuales 14577 fueron hombres y 4112 fueron mujeres. El CP se convierte en la causa más frecuente de muerte por cáncer, según datos del Instituto Nacional de Estadística, incrementando un 11% la muerte por CP en los últimos cinco años. La importancia de la enfermedad se valora con la escasa supervivencia global a los cinco años del diagnóstico, que apenas alcanza el 15%^(1,2).

La dificultad en la atención de los pacientes con CP ha aumentado en los últimos años a medida que se dispone de más opciones diagnósticas y terapéuticas, por lo que se hace necesaria una correcta coordinación entre diversas especialidades médicas. La estrategia tradicional de derivar a los pacientes con sospecha de CP a urgencias para su estudio hospitalario suele determinar un tipo de asistencia que en muchas ocasiones es lenta, mal coordinada, distorsionante de la vida sociofamiliar del enfermo y generadora de mayores costes sanitarios^(3,4).

En los últimos 20 años las diferentes sociedades científicas, tanto europeas como americanas, han publicado unas series de recomendaciones para la creación de circuitos de atención rápida de pacientes con sospecha de CP, como por ejemplo causas de derivación, componentes del equipo multidisciplinar, intervalos de demora para el diagnóstico y tratamiento. Todas estas iniciativas intentan conseguir que el tiempo máximo, en la mayoría de los pacientes, no supere los dos meses desde que se sospecha el CP hasta que se inicia cualquier tratamiento^(5,6).

Durante los últimos años, algunos servicios de neumología han introducido en su cartera de prestaciones consultas de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón (CDR-CP) con la finalidad de facilitar el acceso a las consultas especializadas, reducir el tiempo diagnóstico e iniciar antes los tratamientos^(7,8). Aunque casi todos los estudios concuerdan en señalar que los tiempos de demora diagnóstica y terapéutica no influyen en la supervivencia global del CP⁽⁹⁾, estas CDR-CP sin duda contribuyen a evitar la ansiedad y la angustia que en ellos y en sus familiares se producen, además de una mejor optimización de los recursos sanitarios evitando ingresos hospitalarios innecesarios⁽¹⁰⁻¹³⁾.

El objetivo del presente trabajo es analizar las características demográficas de los pacientes diagnos-

ticados de CP, tiempos de demora de tratamiento e ingresos hospitalarios producidos en nuestra CDR-CP desde su creación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo de todos los pacientes valorados en nuestra CDR-CP desde Octubre 2014 hasta septiembre de 2015. Los enfermos procedían de atención primaria, atención especializada, urgencias y de la consulta de neumología. Previamente a la implantación de la CDR-CP todos los servicios hospitalarios con posibilidad de remitir pacientes fueron informados del protocolo de derivación, que incluía como motivo único de derivación la sospecha de CP (estudio radiológico sospechoso, hemoptisis con o sin radiología patológica, derrame pleural o neumonía de evolución tórpida en paciente de riesgo).

Nuestro servicio, con una población de referencia de algo más de 210.000 personas de la zona centro de la provincia de Ciudad Real, puso en marcha a finales del año 2014 la CDR-CP, atendido por un neumólogo del servicio. Con la finalidad de poder disminuir los tiempos de demora diagnóstico-terapéutica y evitar al máximo los días de hospitalización, acordándose protocolos de actuación con todos los servicios implicados (radiodiagnóstico, medicina nuclear y anatomía patológica). En la primera CDR-CP, si persiste la sospecha de CP, se solicitan las pruebas diagnósticas habituales de manera preferente y, si se confirma un CP, se prosigue según los algoritmos diagnóstico-terapéuticos de nuestro comité de tumores torácicos.

Se diseñó una base de datos en la que se recogieron las características demográficas de los pacientes, servicios remitentes, motivo de la consulta, pruebas complementarias (TAC, PET, EBUS/EUS y PAAF) y diagnóstico final. Además se registró el tipo histológico y estadificación clínica, así como las demoras de las exploraciones diagnósticas realizadas, a la consulta especializada (tanto de la consulta de oncología como de la cirugía torácica) y a los tratamientos indicados. En los pacientes que ingresaron se evaluó el tipo de ingreso, motivo de ingreso y número de días de hospitalización. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS 18.0. Los datos cuantitativos se expresan como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartil.

RESULTADOS

Características demográficas de los pacientes con CP diagnosticados en la CDR-CP

Se analizaron 35 pacientes diagnosticados de CP en la CDR-CP durante el tiempo comprendido entre octubre 2014 hasta septiembre 2015. Se observó una edad media de 66 años (rango: 47-82), con un pico de frecuencia situado a principios de la década de los setenta (Fig. 1). La mayoría fueron hombres (n=27, 77.1%) fumadores o exfumadores (n=17, 48.6% y n=15, 42.9%, respectivamente).

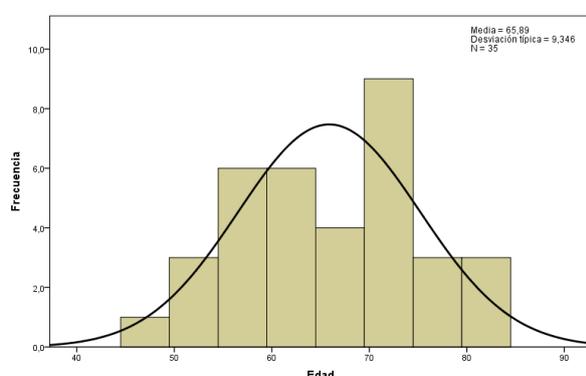


Fig. 1. Distribución por edad de los 35 pacientes analizados.

La principal procedencia de los pacientes fue la consulta de neumología (28.6%), seguidos de la atención primaria (20%), consulta médica no neumológica (17.1%), urgencias (17.1%), radiología (14.3%) y alta hospitalaria (2.9%). Los principales motivos de derivación fueron los hallazgos de nódulo y masa pulmonar, con un 40% y 37.1% respectivamente.

En cuanto a los subtipos histológicos encontrados, el más frecuente fue el epidermoide (n=14, 40%) seguidos del adenocarcinoma (n=13, 37.1%), células pequeñas (n=3, 8.6%) y otros (n=5, 14.4%). La distribución de los subtipos histológicos de CP en función del sexo y el hábito tabáquico se expresan en la Tabla 1, destacando que el 50% (n=3) de las mujeres con adenocarcinoma son no fumadoras.

En relación con la clasificación TNM del tumor en el momento del diagnóstico se observó que el 31.4% (n=11) de los pacientes se encontraban en un estadio precoz (I-II) y el 68.6% (n=24) en un estadio avanzado (III-IV). Al evaluar el tratamiento el 34.3%

(n=12) recibió tratamiento con quimioterapia, el 17.1% (n=6) cirugía, el 22.9% (n=8) tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia, el 20% (n=7) tratamiento combinado de cirugía y quimioterapia, el 2.9% (n=1) radioterapia estereotáxica y el 2.9% (n=1) paliativo.

Cumplimiento y eficacia de la CDR-CP

La mediana de tiempo desde la primera visita hasta el inicio del tratamiento fue de 40 días (26-59) mientras que la mediana de tiempo desde la primera visita hasta la consulta especializada fue de 30 días (22-43). Estos intervalos de tiempo varían en función de la estadificación como observamos en la figura 2, siendo mayor en los pacientes con un diagnóstico precoz. A pesar de ello, el 83% (n=29) de los pacientes iniciaron el tratamiento en menos de los 62 días que recomiendan las principales guías clínicas. En relación con las pruebas complementarias se solicitaron 24 (68.6%) TAC y 30 (85.7%) PET. La demora de TAC tuvo una mediana de 7 (4-12.75) días y la PET fue de 7.5 (3.75-14) días.

Al evaluar los ingresos hospitalarios sólo hubo 2 (5.8%) pacientes que ingresaron de manera urgente, uno fue por insuficiencia respiratoria y el otro por tromboembolismo pulmonar agudo, con una estancia media de 9.5 (0.7) días. Por otra parte se realizaron 11 (31.4%) ingresos programados, de los cuales 9 fueron por PAAF-TAC y 2 fueron por EUS, con una estancia media de 2.2 (1) días.

DISCUSIÓN

Existen varios estudios en la literatura médica reciente que ponen de manifiesto que los tiempos transcurridos de los pacientes con sospecha de CP, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, son más largos que los recomendados en las principales guías clínicas^(10,11,12,13). Éste fue el motivo principal por el cual, en nuestro país, se crearon centros de atención rápida neumológica en donde se podrían realizar estudios ambulatorios en tiempos similares a los de los pacientes ingresados, reduciendo la demora^(7,8).

En septiembre de 2014 se creó en el servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Ciudad Real una CDR para los pacientes con sospecha de CP. Durante su primer año de funcionamiento se han diagnosticado 35 pacientes, derivados principalmente de la consulta de neumología. La mayoría fueron varones con antecedentes de

				Diagnóstico				
				CM	CNM	Epidermoide	Adenocarcinoma	Carcinoide
Sexo	Varón	Tabaco	No	0	0	0	0	0
			Si	2	1	7	4	1
			Exfumador	1	2	6	3	0
	Mujer	Tabaco	No	0	0	0	3	0
			Si	0	0	0	2	0
			Exfumador	0	0	1	1	1
TOTAL n (%) = 35				3 (8.5)	3 (8.5)	14 (40)	13 (37.2)	2 (5.8)

Fig. 2. Distribución por sexos de los subtipos histológicos del cáncer de pulmón.

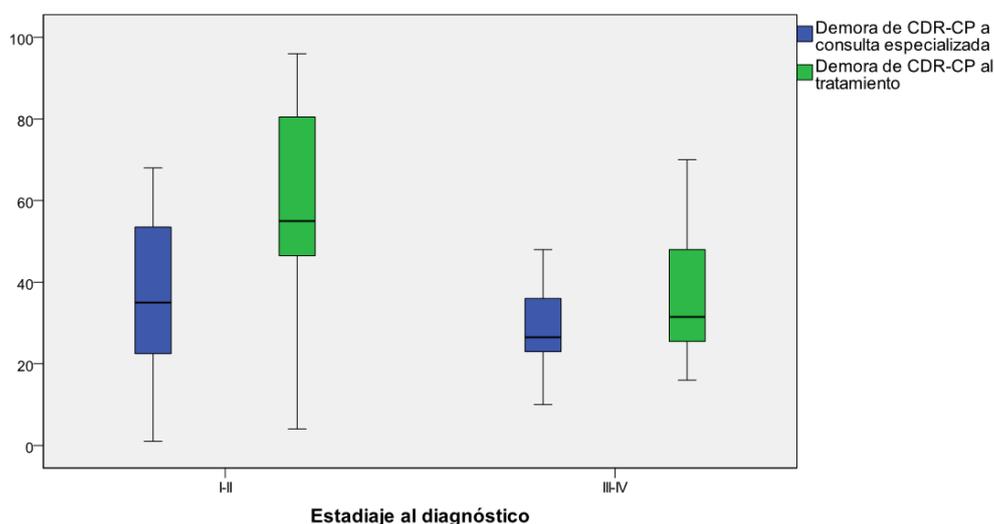


Fig. 3. Tiempo de demora, en días, a la consulta especializada y al tratamiento en función de la estadificación al diagnóstico. Representado en mediana.

hábito tabáquico y una edad media de 66 años, algo más baja a la encontrada en la literatura nacional⁽²⁾, siendo el epidermoide la histología más frecuente en nuestro estudio. Esto último coincide con los estudios epidemiológicos de los principales países de la unión europea^(14,15), a diferencia de lo acontecido en EEUU donde el adenocarcinoma se ha posicionado en los últimos años como la estirpe más frecuente⁽¹⁶⁾. Globalmente el porcentaje de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico es algo superior a lo descrito en estas publicaciones, siendo inferior los casos que reciben la opción paliativa.

La inclusión de pruebas complementarias, que no son dependientes de nuestro servicio, como son la TAC, la PET y la EUS, que sin duda podrían haber sido un condicionante para alargar el tiempo

diagnóstico, no tuvieron una mayor demora de siete días. Llama la atención en nuestro medio el bajo porcentaje de la solicitud de TAC (68%) en relación con la PET (86%), pudiendo ser explicado por la derivación a la CDR-CP por hallazgo incidental tras solicitarlo por otro servicio o desde el propio servicio de radiología. Del total de pacientes estudiados, el 31.4% precisaron una PAAF. En nuestro hospital, históricamente, se ha ido realizando las PAAF transtorácicas en el CP en régimen de ingreso hospitalario, siendo la causa de la mayoría de los ingresos hospitalarios. Desde Octubre 2015, en coordinación con el servicio de Radiodiagnóstico, las PAAF se están realizando de manera programada, por lo que disminuirían los ingresos por este motivo.

Existen publicaciones que exponen el aumento de

tiempo de demoras en el diagnóstico y tratamiento del CP, referidos previamente⁽¹⁰⁻¹³⁾. Un estudio realizado en Finlandia evidenció que en la mitad de sus pacientes con CP no se cumplían las recomendaciones de la BTS, con un intervalo medio de 82 días entre la derivación del médico de AP y la instauración del tratamiento⁽¹⁰⁾. En nuestro país, Hueto Pérez⁽⁸⁾ et al, utilizando una CDR-CP, han conseguido resultados muchos mejores y similares a los nuestros.

En relación con las hospitalizaciones en nuestra muestra hubo sólo dos pacientes (5.8%) que requirieron ingreso urgente, con una estancia media de 9.5 días (0.7). El resto de ingresos, como hemos comentado previamente, fueron de manera programada (n=11, 31.7%) con una estancia media 2.2 días (1). Desde hace tiempo existe un amplio consenso en que una parte de los recursos sanitarios empleados en el CP son inadecuados, y así se demostró por parte del grupo cooperativo de carcinoma broncogénico de la SEPAR⁽¹²⁾. De esta manera, un estudio realizado en nuestro país comprobó que la mayoría de los pacientes ingresados por sospecha de CP se hallaban en situación estable en el momento de proceder a su ingreso y podrían haber sido evaluado de manera ambulatoria⁽¹⁷⁾.

Al valorar los trabajos que han estudiado los costes derivados de la atención a los pacientes con CP, es evidente que la mayor parte de ellos corresponde a los generados en la hospitalización⁽⁴⁾. En nuestro país, Abal⁽³⁾ et al, encontraron que el coste medio del paciente estudiado de manera ambulatoria era un 62% menor al generado por el ingresado. Recientemente, un trabajo canadiense puso de manifiesto el importante incremento en los costes sanitarios que supone el estudio de pacientes con CP de manera hospitalaria, observando que llega a ser unas 7 veces menor en los pacientes atendidos ambulatoriamente⁽¹⁸⁾.

Una limitación de nuestro estudio fue el poco tiempo evaluado, obligando a trabajar con una muestra reducida de pacientes. Además el no tener un grupo de pacientes diagnosticados de CP fuera de la CDR-CP, hizo que no hayamos realizado un análisis comparativo tanto de los tiempos de demora como de recursos sanitarios.

Para poder estudiar de forma ambulatoria los pacientes con sospecha de CP, es necesario que el comité de tumores torácicos de CP y los neumólogos con responsabilidades de gestión se esfuercen en conseguir llegar a acuerdos sobre tiempos de demora máximo con las direcciones y con todos los servicios

implicados, diseñando estrategias adecuadas. Las CDR-CP, aunque probablemente no mejoren el pronóstico de la enfermedad, sin duda contribuyen de manera destacada a mejorar la calidad de vida y el bienestar emocional de los pacientes y ayudan a evitar ingresos innecesarios, ahorrando en costes sanitarios.

Como conclusión, podemos decir que en nuestro medio una CDR-CP permite realizar, en la gran mayoría de los casos, todos los estudios de manera ambulatoria y en el plazo de tiempo acorde con las recomendaciones existentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Web del Instituto Nacional de Estadística [consultado Dic 2015]; <http://www.ine.es/>.
2. de Cos J S, Ramos MAB, de la Infanta RG, López CP, Pérez LG, López JL. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamientos actuales. Arch Bronconeumol. 2009;45(341):8.
3. Abal J, Blanco M, García R, Pérez C, González L, Lamela J. Coste hospitalario del diagnóstico del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2006;42(569):74.
4. Dedes KJ, Szucs TD, Bodis S, Joerger M, Lowy A, Russi EW, et al. Management and costs of treating lung cancer patients in a university hospital. PharmacoEconomics. 2004;22(7):435-444.
5. Society BT. BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer. The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. Thorax. 1998 Jun;53 Suppl 1:S1-8.
6. of Health D. The NHS cancer Plan: A plan for investment a plan for reform. [Publication]; 2000. London: Crown Copyright.
7. Granell E, Hidalgo A, Martínez A, Gich I, Bolívar I, Franquet T, et al. [Evaluation of the quick diagnosis and treatment program for lung cancer]. Radiologia. 2009 Jun;51(3):294-299.
8. Hueto Pérez De Heredia J, Cebollero Rivas P, Cascante Rodrigo JA, Andrade Vela I, Pascal Martínez I, Boldú Mitjans J, et al. Evaluation of the use of a rapid diagnostic consultation of lung cancer. Delay time of diagnosis and therapy. Archivos De Bronconeumologia. 2012 Aug;48(8):267-273.
9. Janes S, Spiro S. Are we achieving the current waiting time targets in lung cancer treatment? Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007 Jul;2(7):588-589.
10. Salomaa ER, Sällinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. Chest. 2005 Oct;128(4):2282-2288.
11. Aragonese FG, Moreno N, Leon P, Fontan EG, Folque E, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands). 2002 Apr;36(1):59-63.
12. López Encuentra A, Martín de Nicolás JL, Casado López M, de Miguel Poch E, Marrón Fernández C. [Delays in

- the diagnosis and surgical treatment of bronchogenic carcinoma. Cooperative Group on Bronchogenic Carcinoma of SEPAR (GCCB-S)]. *Archivos De Bronconeumologia*. 1998 Mar;34(3):123–126.
13. González JM, de Castro FJ, Barrueco M, Cordovilla R, Fernández JL, Gómez FP, et al. [Delays in the diagnosis of lung cancer]. *Archivos De Bronconeumologia*. 2003 Oct;39(10):437–441.
 14. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Núñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover AM, et al. [The EpicliCP-2003 study: A multicenter epidemiological and clinical study of lung cancer in Spain]. *Archivos De Bronconeumologia*. 2006 Sep;42(9):446–452.
 15. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2003 Sep;41(3):245–258.
 16. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM, American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):29S–55S.
 17. Carrasquer Moya C, Solé Jover A, Peiró S. [Delay in the performance of diagnostic tests and unnecessary hospital stays in lung cancer]. *Revista Clinica Espanola*. 2001 Nov;201(11):619–626.
 18. Cheung WY, Butler JR, Kliewer EV, Demers AA, Musto G, Welch S, et al. Analysis of wait times and costs during the peri-diagnostic period for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2011 Apr;72(1):125–131.

Aminoglucósidos: actualización de viejos conocidos.

Vila Torres E.¹, Pérez Serrano R.¹, Moreno Perulero ML.¹, Abdel-Hadi Álvarez H.M.², Castón Osorio J.J.³, Moreales Elipe V.⁴

Resumen

A pesar su antigüedad, los antibióticos aminoglucósidos siguen teniendo hoy en día un papel importante en el tratamiento de las infecciones graves, principalmente en el tratamiento combinado de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos. La Farmacocinética va a suponer una herramienta fundamental para llevar a cabo la optimización de estos antibióticos y facilitar la aplicación de los conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos en la práctica clínica.

Esta revisión surge con motivo de la reciente incorporación de la técnica analítica para la determinación de las concentraciones séricas de los aminoglucósidos en nuestro centro hospitalario. En ella se consideran aspectos relacionados con el uso, dosificación y aplicación clínica de la monitorización farmacocinética de estos antibióticos.

Palabras clave: aminoglucósidos — monitorización farmacocinética — dosificación — farmacodinamia — nefrotoxicidad — ototoxicidad

Correspondencia: Élide Vila Torres
email: elidav@sescam.jccm.es

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos aminoglucósidos se han utilizado durante décadas para tratar infecciones graves por gramnegativos. A pesar su antigüedad, en la actualidad cobran de nuevo protagonismo debido a la aparición de enterobacterias productoras de carbapenemasas en las que suponen una de las pocas alternativas de tratamiento existentes.

De sus características cabe destacar una rápida acción bactericida concentración-dependiente y un marcado efecto postantibiótico pero también un

potencial riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad. En este sentido la utilidad clínica de la monitorización de las concentraciones séricas del antibiótico es esencial para la optimización del tratamiento antibiótico.

Los más utilizados en clínica son gentamicina, tobramicina y amikacina. Además de estos aminoglucósidos “clásicos”, en la actualidad se están desarrollando nuevas moléculas como la plazomicina, con el objetivo de tratar infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas^(1,2).

Esta revisión surge con motivo de la reciente incorporación de la técnica analítica para la determinación de las concentraciones séricas de estos tres antibióticos en nuestro centro hospitalario.

¹Servicio de Farmacia. HGUCR.

²Servicio de Medicina Intensiva, HGUCR. Profesor Asociado Facultad de Medicina de Ciudad Real, UCLM

³Servicio de Medicina Interna, HGUCR. Profesor Asociado Facultad de Medicina de Ciudad Real, UCLM

⁴Servicio de Análisis Clínicos. HGUCR.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO E INDICACIONES

En general, son considerados antibióticos de amplio espectro, ya que son activos frente a un gran número de microorganismos gramnegativos y grampositivos aerobios, así como frente a micobacterias. Por otro lado las bacterias anaerobias son intrínsecamente resistentes a los aminoglucósidos y tampoco muestran actividad frente a rickettsias, hongos ni *Mycoplasma spp.*

La asociación con antimicrobianos que actúan sobre la pared bacteriana (penicilina, cefalosporina, monobactam, carbapenem, glucopéptido) es habitual y cumple un triple objetivo: ampliar el espectro de acción en el tratamiento empírico, reducir la incidencia de desarrollo de resistencias y además muestra una actividad sinérgica frente a diversos microorganismos^(3,4).

Gram-negativos

Aunque puede existir variabilidad geográfica, los aminoglucósidos muestran generalmente actividad bactericida frente a muchos bacilos gramnegativos aerobios patógenos (tabla 1), entre ellos *Enterobacteriaceae* y los bacilos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*⁽³⁾. Sin embargo, la actividad in vitro contra *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* es generalmente pobre o nula⁽⁵⁾.

	% Resistencia
<i>Enterobacteriaceae spp</i>	
AMIKACINA	1,5
GENTAMICINA	8,1
TOBRAMICINA	7,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	
AMIKACINA	36
GENTAMICINA	48
TOBRAMICINA	33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
AMIKACINA	8
GENTAMICINA	19
TOBRAMICINA	17

Actualmente en el Hospital General de Ciudad Real, *Acinetobacter Baumannii* mayoritariamente resistente a aminoglucósidos y, sólo en casos excepcionales sensible.

Tabla 1. Resistencia de aminoglucósidos frente a cepas de bacilos gramnegativos⁽²⁾.

Tienen actividad *in vitro* contra *Haemophilus spp.* y *Legionella spp.* pero no se utilizan en la

práctica clínica en las infecciones causadas por estos agentes⁽³⁾.

Gram-positivos

Su actividad frente a bacterias grampositivas incluye estafilococos, enterococos y estreptococos, fundamentalmente cuando se combinan por la sinergia que exhiben asociados a betalactámicos o glucopéptidos. Son activos frente a *S. aureus* sensible a meticilina, pero no frente a la mayoría de cepas resistentes a meticilina. Los aminoglucósidos no tienen actividad frente a neumococos⁽⁴⁾.

Micobacterias

Estreptomocina, tobramicina, amikacina poseen actividad favorable in vitro contra las micobacterias. En concreto, la estreptomocina es particularmente activa contra *M. tuberculosis*, y amikacina es generalmente el aminoglucósido más activo contra *M. fortuitum*, *M. abscessus*, y *M. chelonae*⁽⁶⁾.

Indicaciones

A pesar de la introducción en las últimas décadas de antimicrobianos potentes y menos tóxicos, los aminoglucósidos siguen desempeñando un papel importante, más allá de la profilaxis quirúrgica, en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos, enterococos y estreptococos^(7,8). Los aminoglucósidos mantienen buena actividad y pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones por cepas de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)⁽⁹⁾ y enterobacterias productoras de carbapenemasas^(1,2). Aunque puede emplearse en monoterapia en el tratamiento de la pielonefritis, su uso más habitual es en combinación con betalactámicos para obtener sinergia en las infecciones graves por bacilos gramnegativos y, más en segundo plano, combinados con agentes que actúan contra la pared bacteriana (betalactámicos o glucopéptidos) para conseguir sinergia en las infecciones enterocócicas de tratamiento difícil como la endocarditis⁽³⁾.

También se usan en combinación con otros antimicrobianos en las infecciones causadas por micobacterias, *Brucella spp.* y *L. monocytogenes*⁽³⁾. Estos medicamentos no son una terapia adecuada como monoterapia para las infecciones graves causadas por *S. aureus*⁽⁴⁾.

Su utilidad, no obstante, está limitada por la aparición de resistencias, fenómeno favorecido por el indiscriminado uso de antimicrobianos y, por tanto, susceptible de mostrar gran variación

geográfica³. Aunque se pueden utilizar para la mayoría de infecciones: pielonefritis, neutropenia febril, endocarditis, infección intraabdominal, infección respiratoria, sepsis grave y otras, se debe tener en cuenta que su utilidad va a depender del sitio donde se localice la infección, ya que, en medio ácido, un ambiente hiperosmolar y en condiciones de anaerobiosis, el potencial eléctrico de la membrana bacteriana disminuye y el aminoglucósido penetra peor en la bacteria. Una o más de estas condiciones se observan en la orina, en la secreción bronquial y en el seno de un absceso o empiema. Por otro lado, en presencia de pus o moco, parte del aminoglucósido se inactiva^(6,7,10,11). Así, en enfermedades que cursan con un aumento de las secreciones bronquiales (por ejemplo, fibrosis quística o bronquiectasias) se utiliza el tratamiento combinado con la vía inhalatoria para reforzar el efecto y conseguir concentraciones adecuadas en el lugar de la infección.

Gentamicina, tobramicina y amikacina tienen una actividad similar, con algunas excepciones: amikacina es más activa frente a *Pseudomonas aeruginosa* y gentamicina lo es frente a especies de *Serratia*⁽¹²⁾.

En la actualidad se puede afirmar que la función más importante que aún tienen los aminoglucósidos reside en el tratamiento combinado de las infecciones graves causadas por bacilos gramnegativos⁽⁶⁾. En nuestra experiencia, la combinación de aminoglucósidos durante los primeros 3-5 días en una infección grave que cursa con bacteriemia acorta el período febril y asegura una doble cobertura empírica para *Pseudomonas* hasta obtener el resultado del antibiograma.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS^(13,14)

Su condición de cationes altamente polares condiciona la baja absorción oral (<2%) salvo situaciones patológicas que alteren la absorción intestinal. Los aminoglucósidos pueden administrarse vía intravenosa en perfusión de 30-60 minutos o vía intramuscular. Tras la administración intramuscular la absorción es completa (100%) alcanzando la concentración máxima (C_{max}) entre 30-90 minutos después de la dosis. Generalmente se distribuyen en líquido extracelular debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas y alta solubilidad por lo que situaciones clínicas como deshidratación, sobrehidratación o ascitis van a modificar su volumen de distribución. Tienen una distribución mínima en

tejido adiposo y, por tanto, para su dosificación en pacientes obesos se recomienda utilizar el peso corporal ajustado o peso de dosificación (tabla 2). Su principal vía de eliminación es la filtración glomerular y su aclaramiento está directamente relacionado con el aclaramiento de creatinina. La semivida de eliminación es de 2-3 horas en pacientes con función renal normal.

Entre los factores fisiológicos y/o patológicos que alteran la disposición de estos antibióticos y por tanto requerirán modificaciones en la dosificación, cabe destacar:

- Edad: en neonatos y pacientes geriátricos la semivida de eliminación está aumentada respecto a los adultos debido a una función renal inmadura en el primer caso y al deterioro progresivo de la misma en el segundo. Ello implica, en el caso de los neonatos, utilizar intervalos de dosificación más prolongados aun cuando se recurre a la estrategia de dosificación en 'dosis múltiple diaria' (DMD). Además en el neonato, por su mayor proporción de agua corporal, el volumen de distribución de los aminoglucósidos será mayor necesitando dosis más elevadas por unidad de peso para alcanzar las C_{max} deseadas⁽¹⁵⁾.

- Grandes quemados: en estos pacientes la velocidad de filtración glomerular está aumentada en la fase hipermetabólica por lo que la eliminación de aminoglucósidos es más rápida y, por tanto, requerirán incrementar las dosis y reducir los intervalos posológicos.

- Fibrosis quística: los cambios farmacocinéticos en estos pacientes son muy relevantes (aumento del volumen de distribución y aclaramiento plasmático); cabe destacar que en estos pacientes, a diferencia del resto, no se observa relación entre el aclaramiento de creatinina sérica y el aclaramiento plasmático del fármaco. De forma general, estos pacientes requieren dosis más elevadas.

- Insuficiencia renal: la eliminación renal se verá seriamente afectada en situaciones de fallo renal. Hay que tener en cuenta que en estos pacientes los niveles de antibiótico disminuyen sensiblemente en orina por lo que pueden llegar a ser insuficientes para tratar infecciones urinarias. En situaciones de insuficiencia renal grave se recurre a técnicas de depuración artificial del plasma que además contribuyen a la eliminación del aminoglucósido.

- Pacientes críticos: estos pacientes presentan volúmenes de distribución elevados que implican utilizar dosis elevadas de aminoglucósidos y, una función renal variable que conlleva una elevada

variabilidad intraindividual lo que va a justificar un muestreo frecuente. De forma general en este grupo de pacientes se recomienda la utilización de nomogramas para la dosificación inicial.

FARMACODINAMIA

Se caracterizan por un patrón de actividad bactericida concentración-dependiente y un efecto post-antibiótico prolongado que va a permitir utilizar intervalos de dosificación ampliados. La duración del efecto post-antibiótico en los aminoglucósidos oscila entre 0,5-7,5 horas y depende del microorganismo, la dosis del antibiótico y la presencia de neutrófilos.

El parámetro **farmacocinético/ farmacodinámico** (PK/PD) que se ha relacionado con su eficacia es el cociente $C_{max}/CMI \geq 10-12$. Entre las recomendaciones para la dosificación de aminoglucósidos, particularmente en pacientes críticos, está el empleo de la dosis única diaria (DUD) buscando la optimización C_{max}/CMI en las infecciones graves producidas por gram-negativos, cuando estos antibióticos estén indicados⁽¹⁶⁾. Entre las ventajas farmacodinámicas de este tipo de dosificación están un aumento del efecto bactericida, del efecto post-antibiótico y leucocitario y, un descenso en el desarrollo de resistencia adaptativa bacteriana. Puesto que en general la CMI frente a microorganismos sensibles suele ser de 0,1 a 1 mg/L para gentamicina/tobramicina y de 1 a 8 mg/L para amikacina, en la mayoría de los casos, con las dosis de 15-20 mg/kg/día de amikacina o de 5-7 mg/kg/día de tobramicina/gentamicina es posible optimizar la relación C_{max}/CMI ⁽¹⁷⁾.

DOSIFICACIÓN

La dosis inicial de aminoglucósidos (mg/kg/dosis) en adultos se calcula a partir del peso corporal total del paciente excepto si éste es obeso, con un peso superior al 20% de su peso ideal, que se recomienda utilizar el *peso corporal ajustado* o *peso de dosificación*. En estos pacientes, el cálculo del aclaramiento de creatinina para ajustar la pauta posológica según función renal se hará utilizando este *peso de dosificación* en la fórmula de Cockcroft-Gault.

Dosis múltiple vs única diaria

En pacientes con función renal normal la administración en DUD consiste en sumar la dosis diaria recomendada en la pauta de DMD. La pauta de DUD en pacientes con insuficiencia renal es

Peso corporal ideal (PI). Fórmula Devine.

Hombres: $PI(Kg) = 50Kg + (0,91x(\text{altura en cm} - 152,4))$

Mujeres: $PI(Kg) = 45,5Kg + (0,91x(\text{altura en cm} - 152,4))$

Peso de dosificación (PD).

$PD = PI + 0,4(Peso\ total - PI)$

Tabla 2. Cálculo del peso corporal ajustado o peso de dosificación.

más compleja y habría dos métodos (tabla 3): uno sería disminuir progresivamente la dosis diaria de manera proporcionada al descenso del aclaramiento de creatinina y, además, prolongando el intervalo si el aclaramiento es inferior a 20-30 mL/min, otro método consiste en alargar el intervalo de administración sin alterar la dosis total⁽⁴⁾.

Dosis reducida		Intervalo alargado	
ClCr (mL/min)	Dosis (mg/kg) cada 24h	ClCr (mL/min)	Intervalo de dosificación (h)*
>80	4	>60	24
50-80	3,25	40-60	36
30-49	2,5	20-39	48
<30	2	<20	-

* Dosis fija de gentamicina/tobramicina a 7 mg/kg o amikacina a 15mg/kg

Tabla 3. Métodos de dosificación inicial para la administración en DUD⁽⁴⁾.

Son muchos los estudios y metanálisis que apoyan la eficacia de la DUD tanto en adultos como en la población pediátrica; es comparable con la administración en DMD siendo, en general, el régimen de DUD un método más sencillo en lo referente a la administración y, probablemente más seguro obteniéndose en algunos estudios una tasa menor de nefrotoxicidad^(18,19,20).

En algunos grupos de pacientes, por sus características farmacocinéticas alteradas, por ser más propensos a tener nefrotoxicidad con dosis altas de aminoglucósidos y/o por no estar generalmente incluidos en los ensayos clínicos, no es recomendable la administración en DUD de forma rutinaria^(15,16,17,21):

- Quemados (superficie quemada >20%)
- Embarazadas
- Insuficiencia hepática grave (ascitis)

- Aclaramiento de creatinina inferior a 20 mL/min (incluye diálisis)

Terapias de reemplazo renal^(22,23,24)

a. Hemodiálisis intermitente.

Los aminoglucósidos se eliminan aproximadamente un 50% durante la hemodiálisis intermitente (HD), siendo este porcentaje dependiente del filtro utilizado, de la duración de las sesiones y del tipo de HD.

El efecto postantibiótico asociado con altas dosis de la DUD en pacientes con función renal normal no puede aplicarse a los regímenes de dosificación diseñados para pacientes con insuficiencia renal crónica o HD. Se recomienda la administración del antibiótico tras cada sesión de HD siendo las dosis recomendadas:

b. Terapias de reemplazo renal continuo.

Al igual que en la HD, en las terapias de reemplazo renal continuo, el aclaramiento del fármaco depende filtro utilizado, del flujo y del método de reemplazo.

Las frecuencias de administración de aminoglucósidos se amplían respecto a las especificadas para la HD, siendo las recomendadas las especificadas en la tabla 5. Estas recomendaciones son válidas para hemofiltración continua venovenosa, hemodiálisis continua venovenosa y hemodiafiltración continua venovenosa.

La dosificación adecuada requiere una estrecha monitorización de la respuesta farmacológica, de los niveles séricos y de los signos de reacciones adversas debido a la acumulación del fármaco.

Diálisis peritoneal⁽²⁵⁾.

Las dosis recomendadas de aminoglucósidos en diálisis peritoneal dependen de la vía de administración de estos fármacos (intraperitoneal vs intravenoso). La Sociedad Internacional de Diálisis peritoneal recomienda la administración intraperitoneal de antibióticos, frente a la administración intravenosa, en el tratamiento de la peritonitis ya que mediante esta vía se consiguen niveles en el lugar de acción más elevados.

Los antibióticos intraperitoneales se pueden administrar en cada intercambio de líquido (administración continua) o una vez al día (administración intermitente).

Neonatos.

La amplia variabilidad inter e intraindividual

en la farmacocinética de estos fármacos en este grupo de población ha llevado al desarrollo de varias propuestas de dosificación derivadas de estudios farmacocinéticos y que tienen en cuenta variables como la edad gestacional del neonato. Estas pautas de dosificación se han diseñado con el objetivo de alcanzar concentraciones similares a las de los adultos para las estrategias de dosificación en DMD o DUD.

TOXICIDAD

La mayor preocupación relacionada con la utilización de aminoglucósidos sigue siendo el riesgo de nefrotoxicidad (definida como un incremento en la creatinina sérica de 0,5 mg/dl o del 50% de la creatinina base)⁽²⁶⁾. Aunque algunos estudios asocian la administración en DUD con menores tasas de nefrotoxicidad, la mayoría no han encontrado diferencias significativas entre la administración única diaria y la múltiple¹⁵. Bailey y col. en su metaanálisis atribuyen un 10% (IC 95%: 8,4% – 11,8%) de riesgo combinado de nefrotoxicidad a la DMD siendo la reducción del riesgo asociada a la DUD no significativa (RRR: 0,6% [IC 95%: -2,4% a 1,1%]; p = 0,46)⁽²⁷⁾. En la actualidad, se encuentra en fase de investigación un nuevo aminoglucósido (plazomicina) con una menor toxicidad renal^(1,2).

Respecto a ototoxicidad, no existen suficientes estudios que comparen ambos regímenes terapéuticos⁽¹⁵⁾. Prins y col. no encontraron diferencias significativas ni en pérdida de audición ni en muestra de signos prodrómicos de ototoxicidad entre tratamientos con aminoglucósidos administrados en una dosis única diaria versus regímenes de administración tres veces al día⁽²⁸⁾.

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA

El objetivo principal de la monitorización es la optimización del tratamiento, es decir, utilizar la pauta posológica más segura y efectiva en cada uno de los pacientes. En el caso particular de los antibióticos, cabe destacar un progreso importante en los últimos años en llevar a cabo esta optimización en base a los conceptos PK/PD. En este sentido, la farmacocinética constituye una herramienta fundamental en la práctica clínica para asegurar el mejor resultado clínico y mínimos efectos adversos de los aminoglucósidos en los pacientes.

A partir de la determinación de la concentración sérica del aminoglucósido en tiempos predefinidos y

Antibiótico	Indicación	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Considerar redosificación
Amikacina		No	5 – 7,5 mg/kg cada 48-72h	Cp pre-HD <10 mcg/mL o post-HD <6–8 mcg/mL
Gentamicina y Tobramicina	ITU leve o sinergia	2 – 3mg/kg	1 mg/kg cada 48-72 h	Cp pre-HD o post-HD <1 mcg/mL
	ITU moderada – severa	2 – 3mg/kg	1-1,5 mg/kg cada 48-72 h	Cp pre-HD <1,5-2 mcg/mL o post-HD <1 mcg/mL
	Infección sistémica por gramnegativos	2 – 3mg/kg	1,5-2 mg/kg cada 48-72 h	Cp pre-HD <3-5 mcg/mL o post-HD <2 mcg/mL

* ITU: Infección del tracto urinario

Tabla 4. Dosificación de aminoglucósidos en pacientes en hemodiálisis intermitente.

Antibiótico	Indicación	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Considerar redosificación
Amikacina		10 mg/kg	7,5 mg/kg cada 24-48h	Cp < 10 mcg/mL
Gentamicina	ITU leve o sinergia	2 – 3 mg/kg	1 mg/kg cada 24-36h	Cp < 1 mcg/mL
	ITU moderada – severa	2 – 3 mg/kg	1 – 1,5 mg/kg cada 24-36h	Cp < 1,5 – 2 mcg/mL
	Infección sistémica por gramnegativos	2 – 3 mg/kg	1,5 – 2,5 mg/kg cada 24-48h	Cp < 3 – 5 mcg/mL
Tobramicina		2 – 3 mg/kg	1,5 – 2,5 mg/kg cada 24-48h	Cp < 3 – 5 mcg/mL

Nota: En las recomendaciones de las dosis se asume ultrafiltración, tasas de flujo de diálisis de al menos 1-2 L/hora, administración de fármacos por vía intravenosa, y mínima la función renal residual (Clcr >20 mL/min).

Tabla 5. Dosificación de aminoglucósidos en pacientes en terapia de reemplazo renal continuo.

su posterior análisis, la Unidad de Farmacocinética Clínica (en nuestro Hospital se encuentra en el Servicio de Farmacia) va a poder estimar los parámetros farmacocinéticos individuales en un paciente concreto e individualizar la pauta posológica si se precisa. Uno de los métodos más empleados para realizar este cálculo es el método bayesiano que requiere de modelos farmacocinéticos poblacionales de aminoglucósidos validados en poblaciones de pacientes específicas. Cuando el número de datos de concentración sérica del fármaco disponible es pequeño, como ocurre habitualmente en la práctica clínica con los antibióticos, la técnica bayesiana nos permite predecir con más exactitud y precisión los parámetros farmacocinéticos y las concentraciones en un paciente individual que presente características comunes con dicha población. Este análisis e interpretación de las concentraciones es necesario que lo realice un profesional adecuadamente formado y con experiencia, siendo en nuestro caso el farmacéutico (Servicio de Farmacia) quien ofrece este servicio.

En el caso de los aminoglucósidos, a la hora de interpretar el resultado de la determinación para llevar a cabo esta optimización del tratamiento, se debe tener en cuenta el efecto postantibiótico,

el sinergismo con otros antibióticos así como la CMI del germen. Además, cabe destacar que los valores de C_{max} y C_{min} óptimos para los aminoglucósidos van a depender del régimen de dosificación seleccionado (tabla 8) pudiendo verse modificados en determinadas indicaciones y/o grupos de población (p.ej: C_{max} : 3–5 mcg/mL para tobramicina/gentamicina en régimen de DMD cuando se combinan sinérgicamente con penicilinas⁽²⁹⁾).

Respecto a la extracción de las muestras, la estrategia de muestreo también es diferente en función del régimen de dosificación (tabla 8). De forma general, para ambos tipos de dosificación, las muestras deben extraerse en las primeras 24-48 horas una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario. Si el aminoglucósidos se administra en DMD conviene extraer dos muestras (C_{max} y C_{min}); sin embargo, cuando el régimen utilizado es en DUD las recomendaciones varían, predominando la extracción de una única muestra en la práctica clínica (C_{min} o $C_{intermedia}$). La extracción de una $C_{intermedia}$ a las 8-12 horas post-infusión puede ser necesaria cuando los valores de C_{min} son indetectables para la técnica analítica (<0,5 mcg/mL para tobramicina y gentamicina; <0,1 mcg/mL para

Aminoglucósido	Diálisis peritoneal continua ambulatoria		Diálisis peritoneal Automatizada
	Administración intermitente	Administración continua (mg/L; todos los intercambios)	Administración intermitente
Amikacina	2 mg/kg	Dosis carga = 25 Dosis mantenimiento= 12	-
Gentamicina	0,6 mg/kg	Dosis carga = 8 Dosis mantenimiento= 4	-
Tobramicina	0,6 mg/kg	Dosis carga = 8 Dosis mantenimiento= 4	Dosis carga = 1,5 mg/kg Dosis mantenimiento= 0,5 mg/kg/día

Tabla 6. Recomendaciones para la dosificación de aminoglucósidos intraperitoneales.

Ref	EG (sem)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (h)	Concentraciones objetivo (mcg/mL)
<i>Hoog y col.</i>	<32	4	48	Cmax: 5-10 Cmin: 0.5
	32-36		36	
	>36		24	
<i>Lanao y col.</i>	<31	12	48	Cmax: 15-20 Cmin: <0.5
	≥31	10	36	
<i>García y col.</i>	<30	5	48	Cmax: 8-12 Cmin: <1
	30-34	4	36	
	>34	4	24	
<i>Veltkamp y col</i>	Todos	5	36	Cmax: 8-10 Cmin: <1

EG: edad gestacional (semanas)

Fig. 7. Recomendaciones para la dosificación de aminoglucósidos intraperitoneales.

amikacina; método inmunoinhibición turbidimétrico ponteciado con partículas, analizador Unicel Dx C 880 i Beckman Coulter). Algunos autores⁽³⁰⁾ consideran superflua la monitorización del C_{max} en este tipo de dosificación ya que habitualmente suele presentar valores superiores a los deseados. No obstante, en pacientes en los que la eficacia clínica sea prioritaria su determinación puede ser necesaria.

A continuación se muestran dos nomogramas^(31,32) (Fig. 1) para el ajuste posológico en régimen de DUD tras obtener una concentración del antibiótico a las 8-12h tras el inicio de la primera dosis. Para ello, se ajusta el intervalo posológico en función de donde se sitúe la concentración en el gráfico.

En el caso de tratamiento concomitante con betalactámicos, la determinación analítica de la concentración de aminoglucósidos debería realizarse no más allá de 1-2h desde la extracción de la muestra de sangre para evitar la inactivación del

aminoglucósidos y la consiguiente disminución de la concentración.

La adecuada extracción de las muestras en los tiempos predeterminados es fundamental ya que existe un alto riesgo de interpretación errónea de los resultados si éstos no se respetan lo que va a condicionar la precisión en la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales y de la posología.

En la tabla 8 se resumen las recomendaciones generales para la utilización y monitorización de las concentraciones de aminoglucósidos^(26,33).

En conclusión, los aminoglucósidos siguen teniendo hoy en día un papel importante en el tratamiento de las infecciones graves, principalmente en el tratamiento combinado de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos. Con la incorporación de los conceptos PK/PD a la práctica clínica se recomienda la administración de aminoglucósidos en DUD salvo determinadas indicaciones o situaciones clínicas. En este contexto,

RECOMENDACIONES DE UTILIZACIÓN Y MONITORIZACIÓN AMINOGLUCÓSIDOS	
Administración Dosis Unica Diaria NO RECOMENDADA DE FORMA RUTINARIA	<ul style="list-style-type: none"> - CICr < 20 mL/min (incluye diálisis) - Insuficiencia hepática grave (ascitis) - Embarazo - Quemados (>20%)
Criterios de monitorización de concentraciones séricas	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento > 5 días - Aclaramiento Creatinina < 60 mL/min o hemodiálisis - Edad > 65 años - Infecciones graves - Combinación con otros nefrotóxicos - Signos o síntomas de toxicidad - No respuesta al tratamiento (dosis inadecuada?) - Condiciones fisiológicas/patológicas que modifican la farmacocinética del aminoglucósido (p.ej: grandes quemados, neonatos, fibrosis quística..)
Intervalo terapéutico de concentraciones séricas	<p>Dosis única diaria³⁴:</p> <p>Gentamicina y Tobramicina Cmax: 16-24 mcg/mL ; Cmin: < 1 mcg/mL</p> <p>Amikacina Cmax: 56-64 mcg/mL ; Cmin: < 1 mcg/mL</p> <p>Dosis múltiple diaria:</p> <p>Gentamicina y Tobramicina Cmax: 5-10 mcg/mL ; Cmin: < 2 mcg/mL</p> <p>Amikacina Cmax: 20-30 mcg/mL ; Cmin: 5-10 mcg/mL</p>
Tiempos de muestreo:	<p>Dosis única diaria:</p> <p>Cmax: No necesario Cmin: < ½ h antes 2ª dosis En determinados pacientes puede ser necesario extraer: Cintermedia: 8-12 h post-infusión</p> <p>Dosis múltiple diaria: Cmax: ½ h post-infusión (si perfusión de 30min) o < 15min post-perfusión (si perfusión de 1h) de la 3ª-4ª dosis Cmin: < ½ h antes 3ª-4ª dosis (Hemodiálisis: Aproximadamente 2 horas después de la diálisis)</p> <p>Neonatos: Estrategia-1: igual que adultos a diferencia de la extracción de muestras que será durante el 3º día de tratamiento (en estado estacionario) Estrategia-2¹²: Cmax: ½ h post-infusión (si perfusión de 30min) o < 15min post-perfusión (si perfusión de 1h) de la 1ª dosis Cintermedia: 12-18 h post-infusión de la 1ª dosis</p>
(estos intervalos pueden verse modificados en determinadas indicaciones y/o grupos de población)	
(en estado estacionario: a las 12-24h desde el inicio tratamiento, si adulto con función renal normal)	
Aspectos a tener en cuenta en la planificación de las muestras:	
Cmin: ayuda a prevenir toxicidad cuando la infección está bajo control Cmax: de valor cuando la eficacia clínica es prioritaria	
IMPORTANTE ANOTAR HORA EXACTA EXTRACCIÓN DEL C_{max} y C_{intermedia}	

Tabla 8. Recomendaciones de utilización y monitorización aminoglucósidos⁽³⁴⁾.

el papel de la monitorización farmacocinética es imprescindible para optimizar la posología del aminoglucósido; para ello, en nuestro hospital, la Unidad de Farmacocinética Clínica va a garantizar la correcta interpretación de las concentraciones séricas del antibiótico y proponer, en caso necesario, una pauta individualizada de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

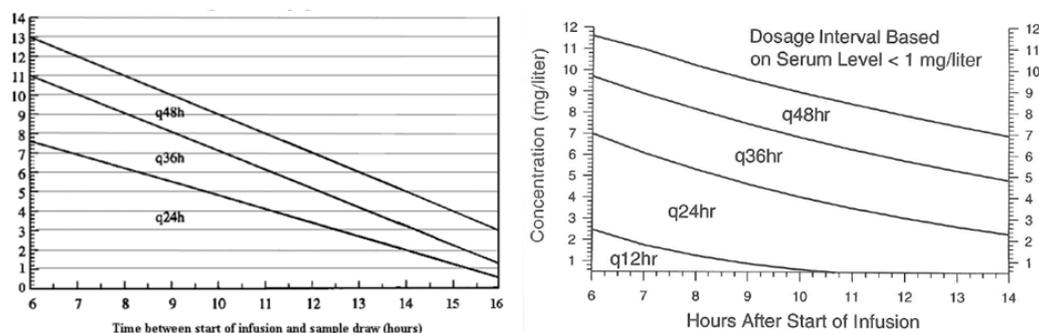


Fig. 1. Nomograma Hartford para aminoglucósidos en DUD (izquierda). Gentamicina/Tobramicina a 7mg/Kg o Amikacina 15mg/Kg (en este caso dividir la concentración de amikacina a la mitad) (Nicolau, 1995). Nomograma Urban-Craig para aminoglucósidos en DUD (derecha). Gentamicina/tobramicina a 5mg/Kg (Urban, 1997).

BIBLIOGRAFÍA

- Horcajada JP, Torre-Cisneros J, Peña C, Fariñas MC. Future alternatives for the treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: What is in the pipeline? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32:56–60.
- García-Salguero C, Rodríguez-Avial I, Picazo JJ, Culebras E. Can Plazomicin Alone or in Combination Be a Therapeutic Option against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(10):5959–5966.
- Palomino J, Pachón J. [Aminoglycosides]. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*. 2003;21(2):105–114; QUIZ 115, 120.
- Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2009;27(3):178–188.
- Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999;43(4):727–737.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of non-tuberculous mycobacterial diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(4):367–416.
- Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(6):753–760.
- 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?;14:288.
- Mensa J, Gatell J, García-Sánchez J, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana;.
- Boyer A, Gruson D, Bouchet S, Clouzeau B, Hoang-Nam B, Vargas F, et al. Aminoglycosides in septic shock: an overview, with specific consideration given to their nephrotoxic risk;36(4):217–230.
- Hanberger H, Edlund C, Furebring M, G Giske C, Melhus A, Nilsson LE, et al. Rational use of aminoglycosides—review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA);45(3):161–175.
- Fariñas MC, Martínez-Martínez L. [Multiresistant Gram-negative bacterial infections: Enterobacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and other non-fermenting Gram-negative bacilli];31(6):402–409.
- Martínez J, Sánchez A. Aminoglucósidos. Monitorización de fármacos en la práctica clínica. Domínguez-Gil Hurler A Universidad de Salamanca. 2015;.
- Jiménez Torres N. Aminoglucósidos. Manual de procedimientos para la farmacocinética clínica. 1ªed Valencia: AFAHPE;. 1997;.
- Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates;48(2):71–88.
- Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reino S, Jiménez Mestre MJ, Rodríguez-Gascón A. [Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis in microbiology: a tool for the evaluation of the antimicrobial treatment];33(1):48–57.
- Álvarez F, Olaechea P, Grau S. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Farm Hosp*. 2008;32(2):113–23.
- Stankowicz MS, Ibrahim J, Brown DL. Once-daily aminoglycoside dosing: An update on current literature;72(16):1357–1364.
- Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis;312(7027):338–345.
- Ferriols-Lisart R, Alós-Almiñana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis;53(10):1141–1150.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Zotti Fd, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa;69(1):69.e1–69.e49.
- Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy;41(8):1159–1166.
- Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis;29(5):562–577.
- Bogard KN, Peterson NT, Plumb TJ, Erwin MW, Fuller PD, Olsen KM. Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: special considerations in adult critically ill patients;39(3):560–570.
- Li PKT, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo

- AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update;30(4):393–423.
26. Murry KR, McKinnon PS, Mitrzyk B, Rybak MJ. Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside;19(11):1252–1260.
 27. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides;24(5):786–795.
 28. Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections;341(8841):335–339.
 29. Bauer L. The aminoglycoside antibiotics. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. 2008;.
 30. Cooke RP, Grace RJ, Gover PA. Audit of once-daily dosing gentamicin therapy in neutropenic fever;51(4):229–231.
 31. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients;39(3):650–655.
 32. Urban AW, Craig WA. Daily dosage of aminoglycosides;17:236–255.
 33. Murphy J. Aminoglycosides. *Clinical Pharmacokinetics*. 5th ed. ASHP; 2009.
 34. Gilbert ND. *Guía Sanford de terapéutica antimicrobiana* 2014. 44th ed. Sanford; 2014.

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CIUDAD REAL
C/ Obispo Rafael Torija S/N
13005 Ciudad Real
Teléfono: 926278000



Castilla-La Mancha

