1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AMIKACINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Aminoglucósidos antibacterianos.
Código ATC: J01GB06.

3.1. Farmacodinamia

La amikacina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos con actividad bactericida. Penetra la membrana celular bacteriana y se une de manera irreversible a la sub-unidad ribosomal 30S. Se cree que dicha unión induce la lectura errónea de la información (codificación) del ARN-mensajero dando lugar a la inserción de aminoácidos incorrectos en la cadena polipeptídica en formación y a la consecuente producción de proteínas anormales que, según sugiere la investigación, se incorporan a la membrana citoplasmática alterando su permeabilidad y favoreciendo con ello la entrada de más moléculas del antibiótico a la célula bacteriana, lo que conduce finalmente a la muerte del microorganismo.
Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) como:

Gram (+): *Staphylococcus spp*. (productoras y no productoras de penicilinasa, incluyendo cepas resistentes a la meticilina).

Gram (-): *Pseudomonas spp., Escherichia coli, Proteus spp*. (indol-positivas e indol-negativas), *Klebsiella: Enterobacter-Serratia spp., Providencia spp. y Acinetobacter* (*Mima-Herellea)* spp. y *Citrobacter freudii.*

3.2. Farmacocinética

En pacientes adultos tras una perfusión intravenosa de 7,5 mg/kg durante 30-60 min cada 8 o 12 h producen concentraciones plasmáticas pico del orden de 15-30 mg/l que corresponden en la mayoría de los casos a niveles valle menores a 5 mg/l.

Absorción
Amikacina se absorbe rápidamente tras la administración intramuscular, alcanzando la concentración máxima en sangre al cabo de una hora.

Distribución
Se han detectado concentraciones picos superiores y concentraciones valle menores, cuando amikacina se administra en forma de dosis única diaria.

Las dosis usuales producen concentraciones terapéuticas en diversos líquidos del organismo que fundamentan su utilización en las indicaciones que se señalan.

Dosis únicas de 500 mg (7,5 mg/kg) administradas a adultos normales en perfusión durante un período de 30 minutos, lograron concentraciones séricas máximas de 38 mg/mL al finalizar la perfusión y niveles de 24 mg/mL, 18 mg/mL y 0,75 mg/mL a los 30 minutos, 1 h y 10 h después de la misma, respectivamente. El 84% de la dosis administrada se excretó en orina a las 9 h y aproximadamente el 94% dentro de las 24 horas. Perfusiones repetidas de 7,5 mg/kg cada 12 h en adultos normales fueron bien toleradas y sin acumulación.

Estudios farmacocinéticos en individuos adultos normales indican que la vida media sérica es ligeramente superior a 2 h, con un volumen de distribución total aparente de 24 litros (28% del peso corporal).

Por técnica de ultrafiltración, la unión a proteínas séricas es de 0 a 11 %, El aclaramiento sérico medio está alrededor de 100 mL/minuto y el aclaramiento renal es 94 mL/minuto, en sujetos con función renal normal.

Tras la administración a la dosis recomendada, se encuentran niveles terapéuticos en hueso, corazón, vesícula biliar y tejido pulmonar, además de concentraciones significativas en orina, bilis, esputo, secreciones bronquiales y fluidos intersticial, pleural y sinovial.

Los niveles en líquido cefalorraquídeo en niños normales son aproximadamente del 10% al 20% de las concentraciones séricas y pueden alcanzar el 50% en caso de meninges inflamadas. Se ha demostrado que amikacina atraviesa la barrera placentaria y que alcanza concentraciones significativas en líquido amniótico. La concentración sérica máxima fetal es aproximadamente un 16% de la concentración sérica máxima maternal. Las vidas medias séricas maternal y fetal son aproximadamente 2 y 3,7 h, respectivamente.

Eliminación
Con función renal normal, se excreta inalterada en la orina aproximadamente un 91,9% de una dosis intramuscular en las primeras 8 h y el 98,2% a las 24 h. Las concentraciones medias en orina a las 6 h son de 563 mg/mL tras una dosis de 250 mg, 697 mg/mL tras una dosis de 375 mg y 832 mg/mL tras una dosis de 500 mg.
Amikacina se excreta principalmente por filtración glomerular. Pacientes con alteraciones de la función renal o presión de filtración glomerular disminuida excretan la droga mucho más lentamente (prolongación de la vida media sérica).

El aclaramiento de amikacina es proporcional al aclaramiento de creatinina, pero existe una considerable variabilidad interindividual. Pacientes de edad avanzada excretan más lentamente que los adultos. Los niños tienen una vida media más corta y un aclaramiento mayor que los adultos. Por tanto, se debe vigilar cuidadosamente la función renal y ajustar la dosis de acuerdo con ésta (ver posología y forma de administración).

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En estudios de toxicidad aguda realizados en ratas y ratones se alcanzaron valores de DL50 de 300 – 560 mg/kg (vía intravenosa).

Los órganos del aparato vestibular y los órganos cocleares así como los túbulos renales son órganos diana en la toxicidad de amikacina también en cobayas y monos.

Los resultados de los estudios de toxicidad animal están de acuerdo con el bajo índice terapéutico de los antibióticos aminoglucósidos observados en su utilización clínica. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico y no se ha estudiado la mutagenicidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles a la amikacina

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Las dosis por vía intramuscular (IM) e intravenosa (IV) son las mismas
Adultos
15 mg/kg/día divididos en 2 dosis iguales (7.5 mg/kg cada 12 horas).

Niños y adolescentes
Niños mayores de 2 años
15 mg/kg/día divididos en 2 dosis iguales (7.5 mg/kg cada 12 horas).
Neonatos a término y niños hasta los 2 años
Dosis inicial de 10 mg/kg seguida por dosis de mantenimiento de 7.5 mg/kg cada 12 horas.
Prematuros:
7.5 mg/kg cada 12 horas.

La duración del tratamiento por lo general es de 7-10 días. En infecciones graves y complicadas que requieran un tratamiento por mayor tiempo debe reconsiderarse el uso de amikacina. En caso de mantenerse, se recomienda control más frecuente que

el usual de las funciones renal, auditiva y vestibular, así como de los niveles séricos del antibiótico (cuando esto sea posible).

5.2. Dosis máxima

La dosis recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Siempre que sea posible, se deben determinar las concentraciones séricas del sulfato de amikacina por medio de los procedimientos de análisis apropiados. Las dosis pueden ajustarse en pacientes con disminución de la función renal, ya sea con la administración de dosis normales a intervalos prolongados en dosis reducidas a intervalos fijos.

Ambos métodos están basados en la depuración de creatinina del paciente o en los valores de creatinina sérica, debido a que se correlacionan con la vida media de los aminoglucósidos en pacientes con función renal disminuida. Estos esquemas de dosificación del paciente se deben utilizar junto con las observaciones clínicas y de laboratorio, y modificarse cuando sea necesario. Ningún método se debe utilizar durante la diálisis.

Dosificación normal a intervalos prolongados: Si no se dispone de la velocidad de depuración de creatinina y la condición del paciente es estable, se puede calcular un intervalo de dosificación en horas, de la dosis normal, multiplicando el valor de la creatinina sérica del paciente x 9; por ejemplo, si la concentración sérica de creatinina es de 2 mg/100 ml, la dosis única recomendada (7,5 mg/kg) deberá administrarse cada 18 horas.

Dosis reducidas a intervalos fijos: Cuando la función renal está alterada y se desea administrar sulfato de amikacina a intervalos fijos se deberá reducir la dosificación.

En estos pacientes, las concentraciones séricas de sulfato de amikacina se deberán determinar para asegurar una administración adecuada del sulfato de amikacina, y evitar concentraciones por arriba de 35 mcg/mL.

Si no se dispone de las determinaciones del análisis en suero y la condición del paciente es estable, los valores de la creatinina sérica y de la depuración de creatinina son los indicadores más confiables del grado de alteración renal para usarse como guía en la dosificación.

Primero, iniciar la terapia administrando una dosis normal de 7.5 mg/kg como dosis de impregnación, ésta es la misma que se recomienda, la cual puede calcularse para un paciente con una función renal normal, como se describió previamente.

Para determinar la dosis de mantenimiento administrada cada 12 horas se deberá reducir la dosis en proporción a la reducción en la depuración de creatinina del paciente.

$$Dosis\ de\ mantenimiento\ cada\ 12horas = \frac{DC*\ observada\ en\ mL/min}{DC*normal\ en\ mL/min} \times dosis\ de\ carga(mg)$$

DC*= Depuración de creatinina

Una guía alternativa para determinar la reducción de la dosificación a intervalos de 12 horas (para pacientes que tienen creatinina sérica estable), consiste en dividir la dosis normal recomendada entre la creatinina sérica del paciente. Los esquemas de dosificación anteriores no intentan ser recomendaciones rígidas, pero se proporcionan como guías de dosificación, cuando no es posible obtener la determinación de los niveles séricos de amikacina.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista disfunción renal.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administración IM: Administrar el contenido de la ampolla sin diluir mediante inyección intramuscular profunda.

Administración IV: Diluir el contenido de la ampolla con solución de cloruro de sodio al 0.9% u otro vehículo compatible hasta una concentración de amikacina de 0.25 - 5 mg/mL e infundir en un período de 30 a 60 minutos. En lactantes administrar en 1-2 horas. Tras diluir de la forma indicada, la estabilidad de la solución resultante será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)
- Raras (≥1/10.000, <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: anemia, eosinofilia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Neurotoxicidad-bloqueo neuromuscular: parálisis muscular aguda y apnea, entumecimiento, hormigueo, espasmos musculares y convulsiones.

Poco frecuentes: cefalea, temblor.

Trastornos del oído y del laberinto
Muy frecuentes: Neurotoxicidad-ototoxicidad: toxicidad de VIII par craneal: pérdida de la audición, vértigo daño coclear incluyendo perdida de la audición en frecuencias altas.
Pueden producirse mareos, ataxia, vértigo, tinnitus, zumbidos en el oído y pérdida de la audición.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuencia no conocida: apnea, broncoespasmo, parálisis muscular aguda.

Trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: nauseas; vómito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: erupción en la piel, enrojecimiento y elevación de la temperatura en el lugar de la inyección.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: parestesia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios
Muy frecuentes: Nefrotoxicidad: aumentos de la creatinina sérica, albuminuria, azotemia, oliguria, presencia de cilindros, leucocitos y eritrocitos en orina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Poco frecuentes: dolor en el sitio de la inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Raras: Eosinofilia, anemia.

Trastornos cardíacos:
Raras: hipotensión, hipomagnesemia.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La combinación *in vitro* de aminoglucósidos con antibióticos β-lactámicos (penicilina o cefalosporina) puede originar una inactivación mutua significativa. Puede ocurrir una

reducción de la vida media sérica cuando un aminoglucósido o medicamentos del tipo penicilina se administran por vías separadas. La inactivación de los aminoglucósidos es clínicamente significativa sólo en pacientes con insuficiencia renal grave. La inactivación puede continuar en muestras de líquidos corporales recogidas para analizar, obteniéndose lecturas inexactas de aminoglucósidos. Estas muestras deben manejarse adecuadamente (valoradas rápidamente, congeladas o tratadas con β-lactamasas).

Anestésicos generales (éter, cloroformo): hay estudios con otros aminoglucósidos (estreptomicina, kanamicina) en los que se ha registrado potenciación de los efectos miorrelajantes, con casos de parálisis respiratoria, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora.

Amfotericina B hay algún estudio con gentamicina en el que se ha registrado potenciación de la nefrotoxicidad.

Antibióticos polipeptídicos (colistina, polimixina): hay algún estudio con kanamicina en el que se ha registrado potenciación de la toxicidad, con presencia de apnea, por adición de sus efectos bloqueantes sobre la placa neuromuscular.

Bloqueantes neuromusculares (pancuronio, tubocurarina): hay estudios en los que se ha registrado potenciación de la acción del bloqueante neuromuscular, con casos de parálisis respiratoria, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora.

Carboxipenicilinas (piperacilina): hay estudios en los que se ha registrado inhibición del efecto antibiótico de ambos compuestos, al administrarlos a pacientes con insuficiencia renal, por formación de compuestos biológicamente inactivos.

Cefalosporinas (cefalotina) hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad, con riesgo de nefrotoxicidad. No se conoce el mecanismo.

Cisplatino hay estudios en los que se ha registrado incrementos de los niveles plasmáticos (70-100%) del antibiótico, con posible potenciación de su toxicidad.

Clindamicina hay algún estudio con gentamicina en el que se ha registrado casos de insuficiencia renal aguda, por adición de sus efectos nefrotóxicos.

Clodrónico, ácido hay un estudio en el que se ha registrado potenciación de la toxicidad, con aparición de hipocalcemia e hipomagnesemia.

Diuréticos del asa (ácido etacrínico, furosemida) hay estudios con otros aminoglucósidos (estreptomicina, gentamicina, kanamicina) en los que se ha

registrado potenciación de la ototoxicidad, con episodios de sordera, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Indometacina: hay estudios en los que se ha registrado una posible reducción en la eliminación del antibiótico con riesgo de toxicidad, por una posible reducción de su aclaramiento renal.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Este fármaco puede producir incrementos en los siguientes valores fisiológicos analíticos, debido a su toxicidad intrínseca: nitrógeno ureico, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatinina y lactato deshidrogenasa.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se desaconseja la administración simultánea o sucesiva con otros aminoglucósidos, excepto que exista justificación bacteriológica, y en estos casos deberá realizarse bajo supervisión médica estricta.

Debido a la potencial ototoxicidad y nefrotoxicidad asociada a la utilización de aminoglucósidos en perfusión intravenosa lenta e inyección intramuscular, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados. Siempre que sea posible, deben obtenerse audiometrías en serie, en pacientes con edad suficiente para poder colaborar en las pruebas, particularmente los de alto riesgo.

No se ha establecido la seguridad en tratamientos prolongados más allá de 14 días.

En sujetos con anomalías vestibular y cóclear, la amikacina sólo se utilizará en aquellos casos en los que el beneficio pueda considerarse superior al resto.

El riesgo de ototoxicidad inducida por aminoglucósidos es mayor en pacientes con insuficiencia renal, y en aquellos que reciben altas dosis, o los que están sometidos a una terapia prolongada.

Este riesgo está en relación con el grado de exposición tanto con las concentraciones plasmáticas pico como valle. Los pacientes que desarrollen lesiones cocleares o vestibulares pueden no manifestar síntomas durante el tratamiento que adviertan de la toxicidad del VIII par craneal, pudiendo producirse pérdida auditiva bilateral total o parcial irreversible, una vez finalizado el mismo. La ototoxicidad debida a aminoglucósidos es, generalmente, irreversible.

Debe evitarse el uso simultáneo de diuréticos potentes, (el ácido etacrínico o la furosemida), ya que pueden producir ototoxicidad por sí mismos. Cuando se

administran por perfusión intravenosa lenta, los diuréticos pueden incrementar la toxicidad de los aminoglucósidos al alterar sus concentraciones tanto séricas como tisulares (ver interacciones).

Los aminoglucósidos, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos musculares, tales como miastenia gravis o parkinson, ya que la amikacina puede agravar la debilidad muscular a causa de su potencial efecto de tipo curare sobre la unión neuromuscular.

Los aminoglucósidos son potencialmente nefrotóxicos.
Los pacientes deben ser bien hidratados durante el tratamiento y la función renal debe controlarse antes de comenzar el tratamiento y diariamente durante el mismo, en especial en pacientes de edad avanzada.

Si aparecen signos de irritación renal (cilindros, células blancas, o rojas, o albúmina), debe incrementarse la hidratación. Debe reducirse la dosificación si hay evidencia de insuficiencia renal como presencia en la orina de cilindros, leucocitos, eritrocitos, albúmina, disminución del aclaramiento de creatinina, disminución de la densidad específica de la orina, aumento de nitrógeno de la urea sanguínea, creatinina sérica u oliguria. Si aumenta la azotemia o si se produce una disminución progresiva del gasto urinario, debe interrumpirse el tratamiento.

Las concentraciones séricas deben controlarse siempre que sea posible para asegurar niveles adecuados y evitar los niveles potencialmente tóxicos. Deben realizarse análisis de orina para detectar incrementos en la excreción de proteínas, la presencia de células o cilindros y la disminución de su densidad. Periódicamente deben determinarse el nitrógeno ureico (BUN) y la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina.

Los aminoglucósidos se absorben rápidamente y casi en su totalidad, cuando se administran por vía tópica, excepto en la vejiga urinaria, durante procedimientos quirúrgicos. Se han comunicado casos de sordera irreversible, insuficiencia renal y muerte por bloqueo neuromuscular tras irrigación, tanto de campos quirúrgicos extensos como pequeños, con preparaciones de aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos, incluyendo amikacina, no están indicados en episodios iniciales no complicados de infecciones del tracto urinario, a menos que los microorganismos causantes no sean sensibles a antibióticos de menor toxicidad potencial. Se recomienda la prescripción de una dosis reducida de amikacina cuando esté indicada para el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas.

Deben realizarse estudios bacteriológicos para identificar los microorganismos causantes y su sensibilidad a amikacina. Amikacina puede considerarse como terapia

inicial en caso de sospecha de infecciones por Gram-negativos pudiendo iniciarse el tratamiento antes de obtener los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Las infecciones no complicadas producidas por microorganismos sensibles a amikacina, deberán responder en 24-48 h. Si no se obtiene respuesta clínica definitiva en 3-5 días, se suspenderá el tratamiento y se revisara la sensibilidad del microorganismo al antibiótico. El fallo del tratamiento puede deberse a una resistencia del microorganismo o a la presencia de un foco séptico que precise drenaje quirúrgico.

Amikacina también es eficaz en infecciones estafilocócicas y puede considerarse, en ciertas condiciones, como tratamiento inicial en infecciones estafilocócicas conocidas o sospechadas como es el caso de infecciones graves que pueden ser causadas por bacterias Gram-negativas o por estafilococos, infecciones debidas a cepas sensibles de estafilococos en pacientes alérgicos a otros antibióticos y en infecciones mixtas estafilocócicas/ Gram-negativos.

En determinadas infecciones graves como sepsis neonatal, puede estar indicado el tratamiento concomitante con un antibiótico del tipo penicilina debido a la posibilidad de infecciones debidas a microorganismos Gram-positivos, como estreptococos.

Población pediátrica
Los aminoglucósidos deben ser empleados con precaución en prematuros (nacidos antes de tiempo) y neonatos (con 4 semanas de vida) debido a la inmadurez renal de estos pacientes, lo que puede prolongar la semivida plasmática de estos fármacos.

8.2. Embarazo

Aunque en los ensayos experimentales no se ha evidenciado teratogenicidad con la amikacina, con el uso de aminoglucósidos en general se han comunicado casos de sordera congénita bilateral total irreversible vinculados a su empleo en mujeres embarazadas. Debido a ello, el uso de amikacina durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que los beneficios del tratamiento a la madre, a criterio médico, superen claramente los riesgos potenciales sobre el feto.
Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se embaraza durante el tratamiento, se le deberá advertir del potencial daño al feto.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Aunque existe evidencia de excreción de amikacina en la leche materna, su limitada biodisponibilidad por vía oral hace poco probable una absorción que implique riesgos para el lactante. Su uso durante la lactancia, no obstante, dependerá de la consideración del balance riesgo/beneficio.
En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la amikacina, a otros aminoglucósidos o a los excipientes del producto.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Podrían presentarse síntomas sugestivos de ototoxicidad, como tinnitus, vértigo, mareo e hipoacusia. En casos graves cabe esperar insuficiencia renal y parálisis respiratoria (debida a bloqueo neuromuscular).

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, con vigilancia constante de la función renal y respiratoria. En caso de bloqueo neuromuscular intenso, la administración IV de sales de calcio ayuda a revertir la condición. Podría ser necesaria la ventilación mecánica. El mantenimiento de una adecuada hidratación ayuda a prevenir la nefrotoxicidad. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal ayudan a remover el exceso de fármaco de la sangre, en especial si el paciente presenta disfunción renal. No deben emplearse diuréticos.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa e intramuscular.
INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.
ADVERTENCIAS:
Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.
La vía intravenosa solo debe usarse cuando este formalmente indicada o cuando la urgencia así lo requiera y/o cuando este contraindicada otra vía de administración preferiblemente en pacientes hospitalizados bajo supervisión médica.
El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.
Manténgase fuera del alcance de los niños.
No exceda la dosis prescrita
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.
CONTRAINDICACIONES:
Alergia a los componentes de la fórmula.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Julio de 2022