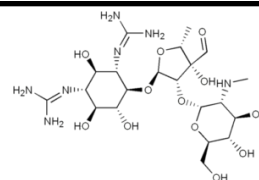


BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS

Número 6

AMINOGLUCÓSIDOS EN FIBROSIS QUÍSTICA



AUTORES: ANDREA SANTOS FAGUNDO Y KAREN ÁLVAREZ TOSCO .

REVISOR: ENRIQUE TÉVAR ALFONSO

GRUPO FARMACOLÓGICO: Otros aminoglucósidos, aminoglucósidos antibacterianos.

MECANISMO DE ACCIÓN: Inhibición de la síntesis proteica (30S) con efecto bactericida.

PRESENTACIONES DISPONIBLES: Solución inyectable y para perfusión, solución para inhalación por nebulización, polvo para inhalación, colirio, pomada oftálmica, gotas óticas, crema.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO: patógenos gram(-), bacilos aeróbicos y anaerobios facultativos, algunos cocobacilos gram negativos y cocos gram positivos.

POSOLOGÍA:

Dosificación con intervalo ampliado (preferente):

Adultos	Amikacina	Gentamicina/tobramicina
Dosis habitual	15-20 mg/kg/24h	5-7 mg/kg/24h
Dosis en infecciones de difícil acceso, graves, shock*	20-25 mg/kg/24h	7-9 mg/kg/24h

*(Paciente crítico, infección pulmonar/ósea, paciente neutropénico...)

En pacientes de IMC > 30, se dosifican por peso corporal ajustado ($P_{\text{Dosificación}}$).

$$P_{\text{Dosificación}} = P_{\text{Ideal}} + 0,4 \times (P_{\text{Real}} - P_{\text{Ideal}})$$

Dosificación convencional:

Adultos	Amikacina	Gentamicina/tobramicina
Dosis habitual	15 mg/kg/día en 2 o 3 dosis	3-5 mg/Kg/día divididos en 3 o 4 dosis

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Sepsis
- Infecciones del tracto respiratorio.
- Infecciones del Sistema nervioso central.
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos.
- Infecciones osteoarticulares.
- Infecciones post-quirúrgicas.
- Infecciones complicadas y recidivantes del tracto urinario.

REACCIONES ADVERSAS:

- Nefrotoxicidad, ototoxicidad y neurotoxicidad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS:

- **ABSORCIÓN:** rápida por vía intramuscular. No se absorben vía oral.
- **DISTRIBUCIÓN:** se distribuyen en los fluidos hidrófilos del organismo. No acceden a tejidos lipófilos. Su volumen de distribución es aproximadamente equivalente al volumen de agua extracelular. Baja unión a proteínas plasmáticas (<10%).
- **METABOLISMO:** se excretan por filtración glomerular sin alteración metabólica previa
- **ELIMINACIÓN:** se excretan de forma inalterada en la orina, principalmente por filtración glomerular, con un aclaramiento renal (Cl_r) de 94 mL/min. Además, presentan una unión diferencial, según carga catiónica, con la membrana de las células del túbulo proximal. La semivida sérica en la población adulta con función renal normal es de 2 a 3 h.

- **MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL:** Illamola, S et al. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018



INTERVALO TERAPÉUTICO OBJETIVO:

CUANDO SE EMPLEA LA DOSIFICACIÓN CON INTERVALO AMPLIADO (LDEI):

Adultos	Amikacina	Gentamicina/tobramicina
C _{max}	30-40 mcg/mL (45-65 mcg/mL en infecciones graves) 20-30 mcg/mL en ITU	15-25 mcg/mL 8-12 mcg/mL en endocarditis 8-10 mcg/mL en ITU
C _{min}	< 1 mcg/mL	< 1 mcg/mL
Objetivo PK/PD	Infecciones por G(-): C _{max} /CMI = 8-10	

Los aminoglucósidos son antibióticos cuya actividad es concentración dependiente, con efecto postantibiótico (EPA) *in vitro* que oscila entre 0,5-8 h. Los factores que influyen en el EPA son: C_{max}, neutropenia, presencia de betalactamasas, *in vivo* vs. *in vitro*. *In vivo*, la presencia de leucocitos puede llegar a doblar el tiempo de EPA (12 h). (11, 12).

CUANDO SE EMPLEA LA DOSIFICACIÓN CON DOSIS MÚLTIPLE DIARIA:

Adultos	Amikacina	Gentamicina/tobramicina
C _{max}	20-25 mcg/mL (25-30 mcg/mL en infecciones graves)	5-10 mcg/mL
C _{min}	1-4 mcg/mL (4-8 mcg/mL en infecciones graves)	< 2 mcg/mL

MOTIVO DE MONITORIZACIÓN PK



- Disponibilidad de la técnica analítica.
- **Elevada variabilidad interindividual** en las concentraciones plasmáticas con las dosis habituales.
- Necesidad de **ajuste de dosis habitual en subpoblaciones:**
 - o **Insuficiencia renal.**
 - o **Pacientes críticos.**
 - o **Fibrosis quística**
 - o **Obesos**
 - o ...
- **Utilización en infecciones graves o de difícil acceso.**
- **Estrecho margen terapéutico.**
- Buena correlación entre concentraciones plasmáticas, respuesta terapéutica y toxicidad.

INICIO DE TDM:

- Monitorización de un punto intermedio 8-12 h tras la infusión. Se podría monitorizar desde la primera dosis.

CASO CLÍNICO: MONITORIZACIÓN DE AMINOGLUCÓSIDOS EN FIBROSIS QUÍSTICA

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística es una enfermedad multiorgánica, autosómica recesiva, caracterizada por infecciones pulmonares crónicas con exacerbaciones recurrentes. Los aminoglucósidos son unos de los antibióticos más utilizados en el tratamiento de estas infecciones, por la habitual implicación de *Pseudomonas aeruginosa*.

Como consecuencia de los cambios fisiopatológicos de la fibrosis quística, la utilización de regímenes posológicos “estándar” de antibióticos a menudo lleva a concentraciones plasmáticas infraterapéuticas, con riesgo de fracaso en el tratamiento, colonización y selección de cepas de microorganismos resistentes.

En este escenario, la monitorización farmacocinética y el conocimiento y optimización del parámetro PK/PD de los aminoglucósidos, permiten adaptar la posología al objetivo terapéutico.

CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS Y FARMACOCINÉTICOS EN FIBROSIS QUÍSTICA

- Menor hidratación de las vías respiratorias: menor actividad mucociliar y estado inflamatorio, con riesgo de infecciones u obstrucciones.
- Estado de inflamación sistémico que conlleva un aumento del volumen de distribución y del aclaramiento de los fármacos, lo que dificulta alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas con las pautas de dosificación estándar.
- Aumento de la filtración glomerular y acidificación de la orina: ionización de los fármacos básicos, con mayor aclaramiento renal.

CASO CLÍNICO

A continuación, presentamos un caso clínico de un paciente con fibrosis quística, que ingresa por infección pulmonar recurrente, tratado con amikacina IV, que requirió monitorización y ajuste de dosis para alcanzar niveles terapéuticos.

EL PACIENTE



Varón 58 años

Antecedentes:

Fibrosis quística (CFTR: R334W/1078delT), desestimado para trasplante pulmonar, con obstrucción muy grave al flujo aéreo (FEV₁ 36%) e insuficiencia respiratoria crónica.

Desnutrición calórico-proteica en tratamiento nutricional (con gastrostomía percutánea).

Diabetes relacionada con la fibrosis quística (insuficiencia pancreática endocrina y exocrina).

Infección tuberculosa latente tratada, no bacilífero.

Poliposis nasal y colónica.

Antecedentes quirúrgicos:

Colecistectomía por litiasis biliar, amigdalectomía, fimosis, segmentectomía (segmento anterior de lóbulo superior derecho) a los 8 años por hemoptisis que recidivó a los 11 años realizándose lobectomía de lóbulo superior.


Tratamiento domiciliario:

- Oxigenoterapia crónica.
- Bromazepam 3 mg/24 h, cápsulas VO.
- Budesónida nebulización 0,5 mg/8 h, suspensión vía inhalatoria.
- Budesónida para pulverización nasal 128 mcg/12h, si precisa.
- Calcio carbonato/vitamina D 1.500 mg/400 UI/24 horas, comprimidos masticables VO.
- Ketotifeno 0,025% monodosis 0,4 mL, 1/24 h, colirio vía oftálmica.
- Fitomenadiona 10 mg/semana, ampolla VO.
- Kreon 50.000 U/6 horas, cápsulas VO.
- Lansoprazol 30 mg/24 h, cápsulas VO.
- Insulina aspart: 15 UI/6 h, solución inyectable vía SC.
- Insulina glargina: 17 UI/24 h, solución inyectable vía SC.


Se trata de un paciente varón de 58 años que ha sufrido varios ingresos en neumología (NML) en los últimos dos años por exacerbaciones infecciosas.

Su último ingreso en NML fue en septiembre de 2021 por una agudización infecciosa por *Stenotrophomonas maltophilia* que requirió doble


antibioterapia (ceftazidima 2 g/12 h + tobramicina 300 mg/24 h, sin monitorización farmacocinética) y colistina inhalada 1 MU/12 h, durante 21 días con negativización en cultivos posteriores.

Muestra: Espito		
	CULTIVO MUESTRA RESPIRATORIA	16/09/2021 13:11:09 Espito
> 100.000 Stenotrophomonas maltophilia (psemal)		
Antibióticos	psemal-CMI	
Ciprofloxacino	R	>=4
Ceftazidima	R	32
Cefepima	R	>=32
Imipenem	R	>=16
Meropenem	R	>=16
Trimethoprim/Sulfa	R	>=320
Colistina	R	

Además, el paciente presenta una infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (último aislamiento 20.000 UFC/ml en abril de 2022) y *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (Último aislamiento > 100.000 UFC/ml en enero de 2022, resistente a clindamicina y rifampicina).

Muestra: Lavado broncoalveolar			
 CULTIVO MUESTRA RESPIRATORIA	15/02/2022 14:36:11	Lavado broncoalveolar	Positivo Recuento 40.000 ufc/ml
Staphylococcus aureus (staur)			
Antibióticos	staur-CMI		
Trimethoprim/Sulfa	S		<=10
Benzilpenicilina	R		>=0.5
Oxacilina	S		0.5
Gentamicina	S		<=0.5
Levofloxacina	R		>=8
Eritromicina	R		>=8
Clindamicina	R		>=4
linezolid	S		1
Daptomicina	S		0.25
Teicoplanina	S		<=0.5
Vancomicina	S		1
Tetraciclina	S		<=1
tigeciclina	S		<=0.12
Fosfomicina	S		<=8
Acido fusidico	S		<=0.5
mupirocina	S		<=1
Rifampicina	R		>=4
Ciprofloxacino	R		>=32

Recibe tratamiento dirigido con linezolid 600 mg/12 h durante 7 días + tobramicina 350 mg/24 h durante 24 días sin monitorización farmacocinética + colistina inhalada 1 MU/12 h durante 30 días. Previamente con meropenem 2 g/8 h.

Muestra: Espito			
 CULTIVO MUESTRA RESPIRATORIA	20/04/2022 11:52:35	Espito	Positivo
> 100.000 Pseudomonas aeruginosa (pseaer)			
Antibióticos	pseaer-CMI		
Amikacina	S		
Aztreonam	R		
Ceftazidima	R		
Gentamicina	R		
Imipenem	R		
Meropenem	R		
Tobramicina	R	>256	
Ciprofloxacino	R		
Cefoxitina	R		
Piperacilina/tazobactam	R		
Trimetoprim/sulfametoxazol	R		
Colistina	S	0.06	
Rifampicina	R		

MÉTODO SOAP: monitorización PK de amikacina y optimización posológica

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Exacerbación de infección pulmonar crónica en paciente con fibrosis quística colonizado por P. aeruginosa multirresistente	Optimización del tratamiento con aminoglucósidos mediante la monitorización terapéutica de niveles del fármaco.

Subjetivo

- El 27 de abril de 2022, el paciente acude a urgencias por incremento de tos y expectoración de dos semanas de evolución.

Día +7: menor volumen de secreciones y disminución de la tos.

Día +8: Sin expectoraciones.

Objetivo

Exploración física: Peso: 57,3 kg. Talla: 169 cm.

Día +0: Afebril. TA 139/81 mmHg. FC: 80 lpm. Murmullo vesicular conservado con discreta hipofonesis derecha con mínimos crepitantes. Roncus bilaterales aislados en ambas bases y campos medios pulmonares. SpO₂ 95%.

Día +2: Afebril, TA 115/58 mmHg, Fc 56 lpm. No trabajo respiratorio. SpO₂ de 96%. Crepitantes en campos medios e inferiores.

Día +8: SpO₂ 97%. Crepitantes en campo inferior izquierdo.

Día +16: Afebril. TA 111/62 mmHg. SpO₂ 97%. FC 72 lpm.

Pruebas de imagen:

Día +0: radiografía de tórax - técnica subóptima. Similar a radiografías anteriores.

Pruebas de laboratorio:

Gasometría:

Día +0: pH 7,42, pCO₂ 44 mmHg, pO₂ 72 mmHg, lact 0,6 mmol/L, satO₂ 95%, HCO₃ 28,5 mmol/L.

Bioquímica y hemograma:

Día +0: Glucemia 237 mg/dL, PCR 4,13 mg/dL. Electrolitos normales. Leve leucocitosis (11.630 células/mcL (N 9.690)). Creatinina sérica: 0,72 mg/dL.

Día +3: PCR 0,89 mg/dL. Creatinina sérica: 0,93 mg/dL.

Día +13: PCR 0,18 mg/dL. Creatinina sérica: 0,82 mg/dL.

Pruebas microbiológicas:


Último cultivo de esputo (13/04/22) positivo para *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (sólo sensible a amikacina y colistina).

Día +1: RT-PCR SARS-CoV-2 negativa.

Día +2: Cultivo de esputo: flora habitual orofaríngea.

Día +2: Cribado SARM exudado nasal y faríngeo: negativo.

Día +28: cultivo de esputo con *Pseudomonas aeruginosa* MR.

Muestra: <i>Espuito</i>			
	CULTIVO MUESTRA RESPIRATORIA	28/05/2022 11:57:17	Espuito
> 100.000 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (pseaeer)			
Antibióticos	pseaeer-CMI		
Amikacina	S		
Aztreonam	R		
Ceftazidima	R		
Gentamicina	R		
Imipenem	R		
Meropenem	R		
Tobramicina	R		
Ciprofloxacino	R		
Cefoxitina	R		
Piperacilina/tazobactam	R		
Trimetoprim/sulfametoxazol	R		
Colistina	S		4
Rifampicina	R		

Análisis

Se cubre con tratamiento antibiótico empírico según último cultivo de esputo: amikacina 1000 mg/24 h (17,5 mg/kg/24 h), ceftazidima/avibactam 2 g/8h y colistina inhalada 1,6 MU/12 h.

Día +13: se sustituye la colistina inhalada por levofloxacino inhalado 240 mg/12 h por intolerancia a colistina inhalada (broncoespasmo).

La muestra de esputo enviada al laboratorio está contaminada con flora habitual orofaríngea, por lo que se mantiene tratamiento empírico hasta suspensión.

Plan

Ante el riesgo de concentraciones plasmáticas infraterapéuticas en un paciente con fibrosis quística que presenta una exacerbación respiratoria infecciosa, colonizado por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, se inicia monitorización farmacoterapéutica de amikacina, con las modificaciones posológicas que se indican en al figura 1.

Día +0: Inicio del tratamiento con amikacina 1.000 mg/24 h (17,5 mg/kg/24 h).

Día +3: Inicio monitorización farmacocinética de amikacina. Concentración plasmática intermedia de 6,9 mcg/mL, 4 horas post-administración, estimándose un tiempo de permanencia de las concentraciones plasmáticas por debajo de 4 mcg/mL (CMI habitual de las *Pseudomonas* aisladas) durante más de 15 horas (EPA 12 h), por lo que se recomienda ajustar el régimen posológico a un intervalo de administración cada 18 h (750 mg/18 h). Con este régimen se mantiene la misma dosis total/día, estimando C_{max} de 42 mcg/mL y C_{min} <0,5 mcg/mL y un menor tiempo de concentraciones plasmáticas bajas. Se recomendó realizar un nuevo control analítico con nivel intermedio de amikacina a las 48 h..

Seguimiento

Día +7: Concentración plasmática a las 7 horas de administración de 3,6 mcg/mL, estimando una concentración mínima de 0,04 mcg/mL máxima de 33 mcg/mL ($C_{max}/C_{MI}=8,25$), por lo que se aumenta la dosis a 900 mg/18 h (20,9 mg/kg/día) estimándose que se alcanzarían $C_{max}=45$ mcg/mL y $C_{min}<0,5$ mcg/mL ($C_{max}/C_{MI}=11,25$). Se programa próxima monitorización farmacocinética de seguimiento el día +9.

Día +9: concentración plasmática a las 4 horas de administración de 13,8 mcg/mL, estimando concentraciones mínimas de 0,17 mcg/mL, y máximas de 45,8 mcg/mL ($C_{max}/C_{MI} = 11,45$). Se mantiene pauta, y próxima monitorización en 5-7 días.

Día +13: Concentración plasmática a las 7 horas de administración de 3,7 mcg/mL. Estimándose una $C_{max}>40$ mcg/mL y una $C_{min}<1$ mcg/mL. Se mantuvo la misma pauta de dosificación hasta finalización del tratamiento el día 16.

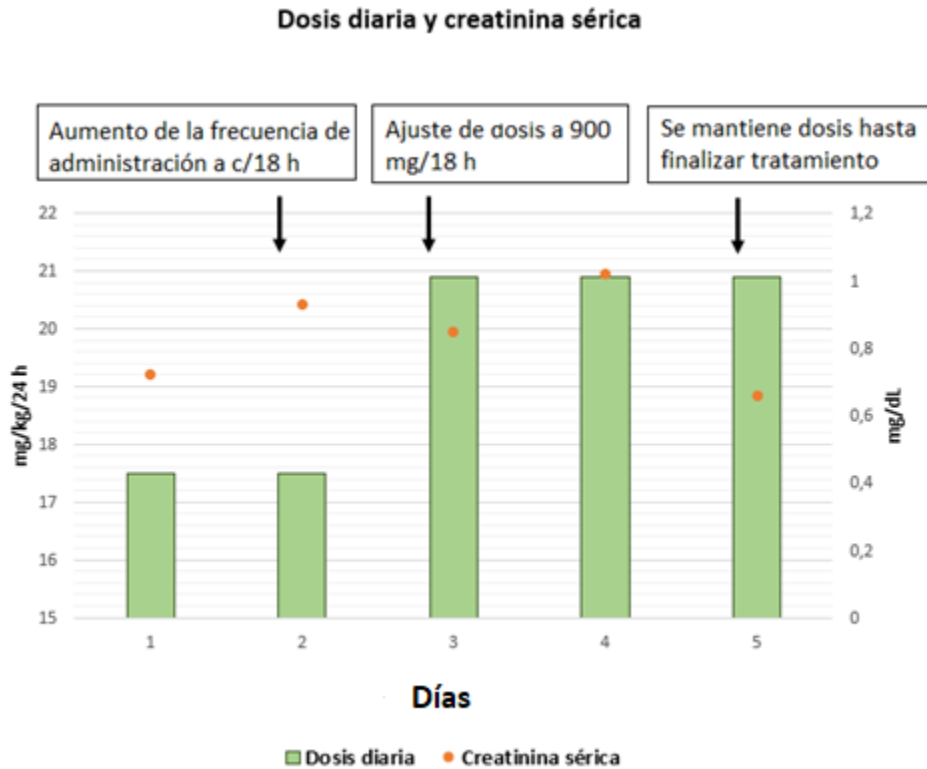


Figura 1. Evolución de los niveles de creatinina y los niveles plasmáticos de amikacina.

DISCUSIÓN

Los cambios fisiopatológicos que se producen en la fibrosis quística pueden alterar los parámetros farmacocinéticos de los antibióticos, afectando a la eficacia de los mismos. Además, el fenotipo clínico y el deterioro multiorgánico condicionan una gran variabilidad farmacocinética, tanto interindividual como intraindividual, lo que dificulta predecir el comportamiento farmacocinético de un fármaco, así como su farmacodinamia en un paciente con fibrosis quística.

La dosificación con intervalo ampliado (LDEI) de los aminoglucósidos ha demostrado ser una alternativa eficaz, y más segura, frente a la dosificación convencional (tres dosis al día), según muestran diversos estudios (9) en el tratamiento de las infecciones pulmonares recurrentes por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

Sin embargo, en pacientes con FQ, el volumen de distribución y el aclaramiento renal de los fármacos aumenta, lo que a menudo dificulta alcanzar los objetivos PK/PD con las pautas estándar de dosificación con intervalo ampliado (LDEI).

Por lo tanto, en la práctica clínica, las dosis diarias iniciales de aminoglucósidos en las exacerbaciones pulmonares de pacientes con FQ deben ser aproximadamente entre un 30 y un 35 % mayores que las recomendadas para personas sin FQ y será necesaria su monitorización farmacocinética posterior para poder individualizar la posología en función de los niveles plasmáticos. El uso de pautas irregulares, como por ejemplo cada 18 horas, deben utilizarse en aquellas unidades donde se pueda asegurar su correcta administración por parte de enfermería. Estas pautas podrían permitir optimizar el parámetro PK/PD de los aminoglucósidos ($C_{max}/C_{MI} \geq 8-12$) y mantener las concentraciones plasmáticas el tiempo suficiente sobre la CMI como para reducir la selección de cepas resistentes y posterior colonización (10).

Hay que resaltar la importancia de disponer de sistemas informáticos y una adecuada coordinación con el equipo asistencial para poder asegurar la correcta administración de estas pautas irregulares, evitando errores de administración.

Es necesario un control cuidadoso de los niveles de aminoglucósidos para limitar los riesgos de lesión renal, ototoxicidad, bloqueo neuromuscular (según duración de tratamiento y medicación concomitante), y la posible selección de cepas mutantes resistentes que dificulten posibles futuras infecciones en el paciente con FQ.

CONCLUSIONES

- La alteración de los parámetros farmacocinéticos de los aminoglucósidos en los pacientes con FQ hacen que sea especialmente relevante la monitorización terapéutica de concentraciones de fármacos en esta población.
- La utilización de regímenes de dosificación de intervalo ampliado para los aminoglucósidos ha demostrado ser seguros y eficaces.
- En nuestro paciente, la monitorización farmacocinética permitió optimizar el parámetro PK/PD, manteniendo C_{max} adecuadas y optimizando la curva de concentraciones plasmáticas a la duración del efecto postantibiótico del fármaco.



REFERENCIAS

1. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. Grupo de Estudio de Infección en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC). *Farmacia Hospitalaria*. 2008; 32(2).
2. Smyth AR, Tan KH. Dosis diaria única versus dosis diaria múltiple de aminoglucósidos intravenosos para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2
3. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in cystic fibrosis: a narrative review. Elio Castagnola, et. Al. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 58 (2021) 106381.
4. Aminoglycoside therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: A review. Feliz Ratjen, et. al. *Journal of Cystic Fibrosis* 8 (2008) 361-369.
5. Aminoglycoside use in cystic fibrosis: therapeutic strategies and toxicity. Andrew Prayle and Alan R. Smith. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010 16:604-610.
6. Cystic fibrosis: Treatment of acute pulmonary exacerbations. Richard H Simon. Nov 2021. UpToDate.
7. Dosing and administration of parenteral aminoglycosides. Richard H Drew. UpToDate. Jan 2022.
8. Pharmacokinetic profile of once daily intravenous tobramycin in children with cystic fibrosis. Massie J, Cranswick N. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(10):601.
9. Extended-Interval Aminoglycoside Use in Cystic Fibrosis Exacerbation in Children and Young Adults: A Prospective Quality Improvement Project. Khalid H. Safi, et. Al. *Global Pediatric Health* Volume 3: 1-7 2016.
10. Once-daily tobramycin in cystic fibrosis: better for clinical outcome than thrice-daily tobramycin but more resistance development? Olaf Burckhardt et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006; 58,822-829
11. Zhanel GG, Hoban DJ, Harding GK. The postantibiotic effect: a review of in vitro and in vivo data. *DICP Ann Pharmacother*. 1991;25(2):153-163.
12. Fantin B, Ebert S, Leggett J, Vogelmann B, Craig WA. Factors affecting duration of in-vivo

postantibiotic effect for aminoglycosides against gram-negative bacilli. J Antimicrob Chemother. 1991;27(6):829-836.

13. Martínez Campos L, Porrás González A. Lectura interpretada del antibiograma. Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Lectura interpretada del antibiograma[en línea] . Consultado el 31 de octubre de 2022.. Disponible en <http://www.guia-abe.es>

Editado por: Grupo de Farmacocinética de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ Serrano, 40. 28001 Madrid
Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86
Email: sefh@sefh.es
Web: <http://www.sefh.es>
ISSN: 2697-083X