

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO



**MONITORIZACIÓN INDIVIDUALIZADA DE AMIKACINA EN PACIENTES CON
NEUTROPENIA FEBRIL**

IGNACIO ÁNDRES SÁNCHEZ LOMBARDI

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN FARMACOLOGÍA**

Director de Tesis: Prof. Dra. Gabriela Díaz Véliz

Codirector de Tesis: QF. Roberto Amador Carrasco

2018

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magíster presentada por el candidato

IGNACIO ÁNDRES SÁNCHEZ LOMBARDI

Ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magíster en Farmacología en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 14 de Junio del 2018

**Prof. Dra. Gabriela Díaz Véliz.
Directora de Tesis**

**Prof. QF. Roberto Amador Carrasco.
Co-Director de Tesis**

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dr. Luis Quiñones

Prof. Dr. Juan Carlos Prieto

**Prof. Dr. Sergio Mora
Presidente Comisión**

Prof. Dr. Andrés Soto

“Cuán sabios, comedidos y apacibles nos hace la escuela de la adversidad. Es una terrible prueba, pero una vez superada resulta útil para todo el resto de la vida”

Federico el Grande

Dedicado a mis Padres

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en especial a mis padres, Luis Sánchez y Luisa Lombardi, por entregarme todas las herramientas a lo largo de la vida que me han permitido estudiar, especializarme y desarrollarme como persona. Y por supuesto a mis hermanos por apoyarme y siempre tener confianza en mí.

A mi directora de tesis al Dra. Gabriela Díaz y Co-director Roberto Amador, por lo enseñado, el apoyo y la tutela durante el periodo de investigación.

Al Servicio de Farmacia y Medicina del Hospital del Salvador, por permitirme llevar a cabo el estudio en la institución, y en especial a mi Jefa María Elena Sepúlveda y Marisol Pellet por el apoyo brindado y a Ana Cabezas por siempre alentarme a seguir adelante cuando no me quedaban fuerzas, gracias por la amistad.

A mis colegas clínicos en ese momento Fernanda Ávila y Roberto Amador que me apoyaron para poder congeniar trabajo y estudio, por mantener un ambiente de trabajo agradable y por la amistad.

A mi compañera Silvana Villagra, por brindarme su compañía, apoyo y amistad durante todo el periodo de estudio.

Finalmente, a cada uno de mis amigos, por acompañarme durante este proceso. Además de todas aquellas personas que durante estos años me acompañaron y me dieron su apoyo mientras realicé este proyecto.

ABREVIATURAS

ABC	Área Bajo la Curva
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CIM	Concentración Inhibitoria Mínima
C_{Máx}	Concentración máxima
C_{Mín}	Concentración valle
CrS	Creatinina sérica
DS	Desviación estándar
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
FC/FD	Farmacocinética y Farmacodinamia
SSMO	Servicio de Salud Metropolitano Oriente
T_{1/2}	Tiempo de vida media
V_d	Volumen de distribución
Cl	<i>Clearence</i>
K	Constante
PCR	Proteína C reactiva
Lts	Litros
Post	Posterior al término de la infusión
Kg	Kilogramo

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	1
ABSTRACT	3
I. INTRODUCCIÓN	5
II. HIPÓTESIS	12
III. OBJETIVO GENERAL	12
IV. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
V. MATERIALES Y MÉTODOS	13
VI. RESULTADOS	21
VII. DISCUSIÓN	31
VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	34
IX. CONCLUSIÓN	35
X. PROYECCIONES	35
XI. CONFLICTOS DE INTERESES Y FINANCIAMIENTO	35
XII. BIBLIOGRAFÍA	36

ANEXOS

ANEXO I: APROBACIÓN COMITÉ MAGÍSTER FARMACOLOGÍA	42
ANEXO II: APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA SSMO	43
ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO	45
ANEXO IV: ALEATORIZACIÓN	48
ANEXO V: DATOS DE PACIENTES	49

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Características Clínicas.	22
TABLA 2: Patologías Hematológicas.	22
TABLA 3: Monitorización de Niveles Plasmáticos.	23
TABLA 4: Parámetros Farmacocinéticos.	25
TABLA 5: Concentraciones Plasmáticas.	26
TABLA 6: Hidratación.	26
TABLA 7: Dosificación.	27

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Modelos de 3 compartimentos de aminoglucósidos.	8
FIGURA 2: Correlación entre <i>Clearence</i> Creatinina <i>versus</i> <i>Clearence</i> Amikacina en grupo control (A) y grupo intervenido (B).	24
FIGURA 3: Correlación entre <i>Clearence</i> Creatinina <i>versus</i> <i>Clearence</i> Amikacina.	25
FIGURA 4: Evaluación del Cumplimiento de los parámetros FC/FD <i>versus</i> $C_{m\acute{a}x}/CIM \geq 8$.	27
FIGURA 5: Evaluación del Cumplimiento FC/FD <i>versus</i> $ABC/CIM > 70$.	28
FIGURA 6: Creatinina sérica promedio <i>versus</i> días de tratamiento en grupo control (A) y grupo intervenido (B).	29
FIGURA 7: Creatinina sérica promedio <i>versus</i> días de tratamiento.	29

RESUMEN

Introducción: La neutropenia febril es la reacción adversa (RAM) más severa de los agentes quimioterapéuticos y que predispone a los pacientes con cáncer a infecciones graves¹, siendo esencial la administración rápida de antimicrobianos.⁷⁻⁸ Las recomendaciones nacionales e internacionales incluyen el uso de aminoglucósidos.^{1,5-10} Sin embargo, para asegurar un correcto resultado, esta terapia antibiótica requiere una adecuada monitorización. En esta investigación, se pretende establecer el tiempo más adecuado de monitorización de amikacina en pacientes con neutropenia febril, para asegurar un régimen posológico seguro y eficaz que contribuya al manejo y recuperación de estos pacientes.

Objetivo: Determinar el esquema más adecuado para monitorizar amikacina en pacientes con neoplasias y otras patologías hematológicas, que cursan con neutropenia febril en un hospital de alta complejidad, que es centro de referencia de pacientes hematológicos.

Metodología: Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego, que comparó dos estrategias de monitoreo plasmático: uno mediante la toma de nivel en valle, contra uno a las 12 horas posterior al término de la infusión. Ambos grupos se caracterizaron y analizaron según sus parámetros farmacocinéticos y el cumplimiento de los parámetros Farmacocinético/Farmacodinámico (FC/FD), evaluándose además la correlación e influencia de ciertos factores como el *clearance* de amikacina y creatinina. Para el cálculo del régimen posológico de amikacina como indicación médica, se utilizó un modelo farmacocinético teórico del programa TDMS2000®.

Resultados: Se incluyó un total de 42 pacientes, de los cuales 21 comprendieron a los que se les monitorizó en valle. El 81,0% de los pacientes que se les monitorizó en valle tuvieron niveles < 1 , de los cuales 38,1% fueron en cero, en el caso de la monitorización a las 12 horas sólo en 9,5% tuvieron niveles < 1 . Al individualizar las dosis hubo un aumento de 15 a 19 mg/Kg, siendo así el 85,7% de los pacientes cumplieron el $C_{\max}/CIM \geq 8$ en ambos grupos. Sin embargo, en el caso del $ABC/CIM > 70$, sólo 14,3% de los pacientes con niveles valle cumplieron con el parámetro objetivo *versus* aquellos que se les midió niveles a las 12 horas que fue un 42,3%, presentando diferencia estadística significativa. En el caso de la seguridad ningún paciente presentó disfunción renal en ambos grupos, objetivándose en 21 días de

tratamiento. Por otra parte, se encontró una correlación directa entre el *clearance* de creatinina y el de amikacina.

Conclusión: Finalmente, se puede concluir que la monitorización de amikacina a las 12 horas cuando se utiliza un programa farmacocinético con modelación bayesiana, es un método más adecuado y efectivo que la monitorización valle en el cumplimiento FC/FD.

La monitorización farmacocinética de amikacina es un método seguro en la prevención de nefrotoxicidad en tratamientos prolongados.

ABSTRACT

Background: Febrile neutropenia is the most severe adverse reaction (ADR) of chemotherapeutic agents and predisposes patients with cancer to serious infections,¹ and the rapid administration of antimicrobials is essential.⁷⁻⁸ National and international recommendations include the use of aminoglycosides.^{1,5-10} However, to ensure a correct result, this antibiotic therapy requires adequate monitoring. In this research, we intend to establish the most appropriate time for monitoring amikacin in patients with febrile neutropenia, to ensure a safe and effective dosage regimen that contributes to the management and recovery of these patients.

Objective: To determine the most adequate scheme to monitor amikacin in patients with neoplasia and other hematological pathologies, which present with febrile neutropenia in a highly complex hospital, which is a reference center for hematological patients.

Methodology: A randomized, double-blind prospective study was conducted, which compared two plasma monitoring strategies: one by taking the valley level, against one at 12 hours after the end of the infusion. Both groups were characterized and analyzed according to their pharmacokinetic parameters and compliance with the Pharmacokinetic / Pharmacodynamic parameters (PK / PD), and the correlation and influence of certain factors such as the clearance of amikacin and creatinine were evaluated. To calculate the amikacin dosage regimen as a medical indication, a theoretical pharmacokinetic model of the TDMS2000® program was used.

Results: A total of 42 patients were included, of which 21 comprised those who were monitored in valley. 81.0% of the patients who were monitored in the valley had levels < 1, of which 38.1% were at zero, in the case of monitoring at 12 hours only 9.5% had levels < 1. When the doses were individualized there was an increase of 15 to 19 mg / Kg, thus 85.7% of the patients met the $C_{max} / MIC \geq 8$ in both groups. However, in the case of $AUC / MIC > 70$, only 14.3% of patients with trough levels met the objective parameter versus those who were measured at 12 hours, which was 42.3%, presenting a difference Significantly Statistical. In the case of safety, no patient presented renal dysfunction in both groups, with 21 days of treatment. On the other hand, a direct correlation between creatinine clearance and amikacin clearance was found.

Conclusions: The monitoring of amikacin at 12 hours when a pharmacokinetic program with Bayesian modeling is used, is a more adequate and effective method than the valley monitoring in PK / PD compliance.

The pharmacokinetic monitoring of amikacin is a safe method in the prevention of nephrotoxicity in prolonged treatments.

I. INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril se define como un cuadro clínico que involucra una temperatura de 38,5°C o dos lecturas consecutivas mayores a 38,0°C por dos horas en un paciente con un conteo absoluto de neutrófilos menor a 500 células/mm³ o que se espera disminuya a 500 células/mm³.¹ Es una complicación frecuente de los pacientes que reciben quimioterapia por cáncer, ya que se observa hasta en un 40% de ellos sin tratamiento previo². Su incidencia dependerá de varios factores, tales como la edad, tipo de cáncer, fármacos empleados en la quimioterapia, comorbilidades, entre otras³⁻⁴. Se presenta más frecuentemente en pacientes con cáncer hematológico (mayormente en leucemias agudas que en linfomas) y con menor frecuencia en pacientes con tumores sólidos⁴⁻⁵.

La neutropenia es una reacción adversa severa de los agentes quimioterapéuticos que predispone a los pacientes con cáncer a infecciones graves, lo que se asocia a una alta tasa de mortalidad que en las décadas del 70 y 80 podía llegar hasta sobre un 80%, y que actualmente alcanzan aproximadamente un 5-10%.⁵ Por lo cual, la administración rápida y optimizada de antimicrobianos es esencial en este grupo de pacientes.⁶⁻⁸

El enfrentamiento terapéutico implica la administración de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, considerando que uno de los mayores problemas es la ausencia de identificación del agente causal, por lo tanto, la adición de un aminoglucósido puede resultar beneficiosa en la terapia, considerando que en general es activo contra patógenos multirresistentes, además de que puede generar sinergia con el uso de beta-lactámicos^{1,6-12}. En un estudio de Rabagliati y col. (2014), se identificaron 38 especies bacterianas en hemocultivo de 33 episodios de neutropenia febril, de los cuales el 60 % corresponde a patógenos Gram (+) y 40 % en Gram (-). Con respecto a estos últimos, se han identificado patógenos resistentes, por lo que cobra importancia el uso de aminoglicósidos en asociación con otros antibióticos, siendo uno de los esquemas de tratamiento utilizados en este estudio.⁵ En el grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana de Chile (2014), clasificaron la susceptibilidad de los bacilos Gram (-) fermentadores y no fermentadores, frente a numerosos antibióticos, en los cuales se observó una susceptibilidad a aminoglicósidos sobre el 80%, por lo que es un fármaco que aún conserva su eficacia.^{5,11}

Si bien, los aminoglucósidos son incluidos en la mayoría de las guías de neutropenia febril^{1,7,8,10}, no existe una recomendación establecida sobre el régimen de dosificación a utilizar. Históricamente, la administración de estos antimicrobianos se realizaba en 2 ó 3 administraciones al día¹³. Sin embargo, se ha demostrado que por ser fármacos concentración-dependiente, si se utilizan en intervalos extendidos se aprovechan de mejor manera sus efectos bactericidas, produciendo una concentración máxima elevada ($C_{m\acute{a}x}$) y reduciendo la exposición sistémica a los potenciales efectos tóxicos relacionados a la acumulación del fármaco¹⁴.

Los aminoglucósidos también demuestran un efecto post-antibiótico, lo que significa que sigue generándose el efecto después de que los niveles plasmáticos del fármaco descienden bajo la concentración inhibitoria mínima (CIM). En teoría, el efecto post-antibiótico permite una actividad bactericida continua durante los intervalos extendidos de dosificación de aminoglucósidos¹³. En un modelo murino con neutropenia, se estableció que el efecto post-antibiótico tiene una duración de 1,4 a 7,5 horas¹⁶. En otro estudio se observó que la duración de éste es variable según el tipo de bacteria, oscilando entre 0,5 a 7,5 horas y, en general, la presencia de neutrófilos tiende a doblar la duración del efecto post-antibiótico frente a bacilos Gram negativos¹⁷.

Aunque la eficacia y la toxicidad de los regímenes de aminoglucósidos de intervalo extendido están bien establecidas para los pacientes inmunocompetentes, existe controversia clínica sobre el uso de este régimen para pacientes con neutropenia. En particular, está la incertidumbre sobre si el rebrote bacteriano puede ocurrir durante el intervalo, en donde los niveles plasmáticos del fármaco descienden bajo la CIM, debido a la falta de neutrófilos y a la farmacocinética alterada, lo que podría conducir a peores resultados clínicos y mayor mortalidad relacionada con la infección en pacientes con neutropenia febril. Todo lo anterior, hace necesaria la monitorización farmacocinética de las concentraciones de aminoglucósidos para prevenir intervalos demasiado extendidos de antibiótico velando por la eficacia y también por la seguridad^{15,18}.

Dentro de los aminoglucósidos, la amikacina puede ser utilizada en el tratamiento de la neutropenia febril. Es un compuesto semi-sintético derivado de la kanamicina con formulación exclusivamente parenteral. Es activo frente a bacilos Gram negativos, con alguna cobertura frente a cocáceas Gram positivas (*Staphylococcus spp.*, especialmente en

endocarditis). Esta actúa mediante la interferencia de la síntesis proteica bacteriana y otros efectos que provocan daño celular, por deterioro progresivo con salida de componentes intracelulares y alteraciones del metabolismo que puede explicar su efecto bactericida¹⁷.

Uno de los mayores problemas en el uso de este antibiótico es la toxicidad que posee, principalmente porque puede producir nefrotoxicidad y ototoxicidad. La nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos comenzó a observarse rápidamente con la masificación de su uso en las décadas de los 60 y 70. Por lo general, es reversible y se manifiesta como daño renal agudo de tipo no-oligúrico. En algunas investigaciones, se ha postulado que la nefrotoxicidad es producto de la retención de aminoglucósidos en las células epiteliales del túbulo proximal, donde su acumulación genera finalmente la inducción de apoptosis y necrosis¹⁹⁻²⁰. En las últimas décadas se ha estudiado de mejor manera el correcto uso de aminoglucósidos para así evitar la nefrotoxicidad. Es más, en varios estudios se postula que una forma de minimizar la aparición de nefrotoxicidad es utilizando el monitoreo terapéutico de drogas y el uso de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos (FC/FD)¹⁹⁻²².

Ahora bien, con respecto al modelo farmacocinético que utiliza amikacina es importante destacar que cuando se administra por vía intravenosa durante una infusión de 60 minutos, ésta sigue un modelo de 3 compartimentos; α (distribución), β (eliminación) y γ (liberación desde el tejido). La fase α es relativamente corta, con un promedio de 30 minutos posterior al término de la infusión (post), en la que se produce la distribución en los tejidos. La segunda fase β comienza cuando la sangre y los tejidos están en equilibrio, y el proceso predominante es la eliminación del cuerpo. Finalmente, la fase γ ocurre a concentraciones séricas muy bajas $< 0,5 \mu\text{g/mL}$ y representa la liberación del fármaco desde el tejido a la sangre donde se eliminará¹³ (Figura N°1).

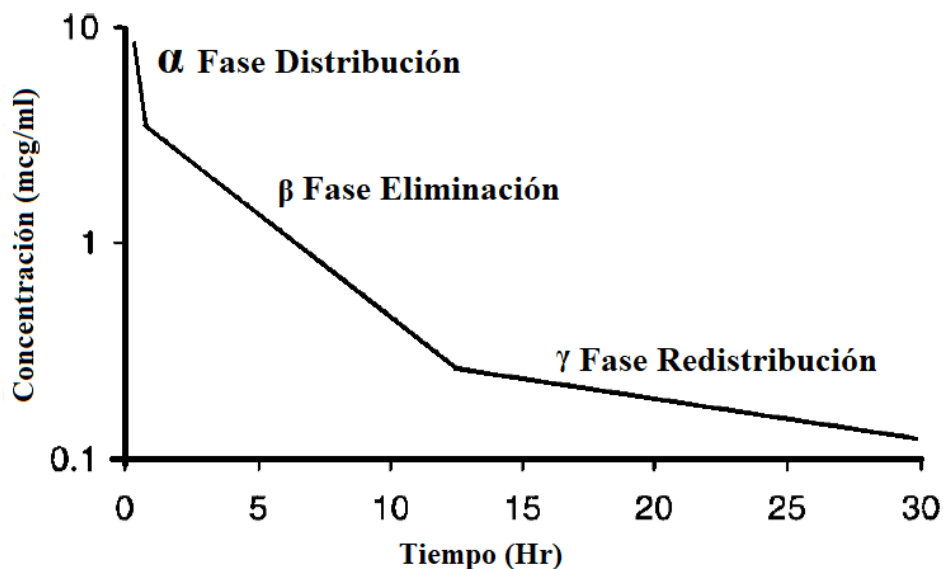


Figura I: Modelos de 3 compartimentos de aminoglucósidos¹¹

La eliminación de amikacina es esencialmente filtración renal, por lo que, a menor perfusión renal existe mayor acumulación del fármaco. Independientemente del modelo farmacocinético utilizado para evaluar los perfiles de tiempo de concentración sérica, la vida media de eliminación de la amikacina se prolonga y el *clearance* corporal total se reduce en pacientes con insuficiencia renal¹³.

Uno de los mayores problemas de los aminoglucósidos es que presentan amplias variabilidades inter e intrapacientes en sus parámetros farmacocinéticos²³. En varios estudios se han reportado un incremento en el volumen de distribución (V_d) de amikacina en pacientes con neutropenia febril, en comparación a un paciente adulto normal el cual puede llegar a 0,25 litros/kg²⁴⁻²⁶. Así, el V_d en pacientes con neutropenia febril se incrementa hasta 0,4 litros/kg, lo que resultaría en una reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ en 41%, aumentando el riesgo de falla de tratamiento²⁴. Entre las causas descritas del incremento del V_d , se encuentran las patologías hematológicas *per se* y esencialmente destaca la alta hidratación que presentan estos pacientes²⁴. Por lo tanto, la dosificación de aminoglucósidos debe ser monitorizada con concentraciones séricas 30 minutos posterior al término de la infusión y así determinar la $C_{m\acute{a}x}$ de modo de establecer si se logra el objetivo terapéutico.

Al monitorizar también es importante el método con el cual se pueden realizar aproximaciones. El método bayesiano parece entregar un mejor rendimiento predictivo global en comparación con los métodos tradicionales de ajuste de la dosis de amikacina para la

evaluación de los datos del nivel plasmático. El enfoque bayesiano combina tanto los datos poblacionales como la información específica del paciente (datos de niveles plasmáticos) para predecir los requerimientos de dosificación.

Del mismo modo, desde un punto de vista clínico el modelo farmacocinético más ampliamente utilizado ha sido de 1 compartimiento y es también el modelo que simulan algunos programas. Debido a que la amikacina exhibe un perfil farmacocinético de múltiples compartimientos, la aplicación clínica del modelo de 1 compartimiento requiere muestras de sangre posteriores a la distribución que a menudo son difíciles de obtener con precisión.

Hay una advertencia importante a considerar cuando se utiliza un modelo de amikacina, ya que debido a su fase de redistribución desde los tejidos hacia la circulación sistémica tiene una curva de eliminación diferente. Por lo tanto, el realizar ajuste por método bayesiano en niveles valle $< 1 \mu\text{g/ml}$, se considera el punto no representativo de la fase de eliminación, debido a que los programas farmacocinéticos utilizan modelos de 1 compartimiento. Por lo tanto, se hace importante el tiempo de muestreo.

Un factor importante para el ajuste de dosificación es la consideración de la CIM del patógeno y la $C_{\text{máx}}$ alcanzada, se puede esperar una mayor respuesta clínica por parte del paciente al obtener una $C_{\text{máx}}/\text{CIM} \geq 8$ y un área bajo la curva (ABC)/CIM > 70 , parámetros que son importantes alcanzar para la eficacia del tratamiento con amikacina. La medición de $C_{\text{máx}}$ se aconseja de forma rutinaria en pacientes que presentan un incremento de V_d y que presenten riesgo de patógenos multiresistentes²².

Por otra parte, respecto de los niveles valles, se debe permitir la completa eliminación del fármaco, y así obtener niveles valles ($C_{\text{mín}}$) $< 1 \mu\text{g/mL}$ con la finalidad de evitar la acumulación y reducir los riesgos de nefrotoxicidad²⁷⁻²⁹.

En el caso de la farmacocinética de aminoglucósidos y sobre todo la amikacina es muy variable²³, ya que es un fármaco difícil de modelar empíricamente, es por eso por lo que reviste un gran desafío el poder realizar un ajuste de dosificación en la práctica clínica considerando además que es un fármaco ampliamente utilizado en pacientes hospitalizados.

Es con todas estas consideraciones que se utilizan los modelos FC/FD para conectar la farmacocinética (correspondiente a las modificaciones de los niveles plasmáticos de un fármaco y su distribución en el cuerpo) con la farmacodinamia (correspondiente al efecto observado producto de una determinada concentración plasmática). La finalidad de esta

conexión es poder evaluar y establecer la relación entre dosis, concentración y respuesta obtenida, de forma que se pueda predecir el efecto en relación con el tiempo³⁰.

Para la determinación del FC/FD la monitorización con dos muestras extraídas en los primeros 30 minutos después de terminada la infusión del fármaco y 6 a 22 horas después de la administración permite describir las $C_{m\acute{a}x}$ y ABC usando aproximaciones bayesianas. Lo que puede lograr predicciones más precisas de la dosificación³¹⁻³³.

Por los motivos antes mencionados, los pacientes con neutropenia febril requieren monitorización de la terapia antibiótica para asegurar un adecuado resultado y lograr un buen perfil de seguridad y eficacia. Resulta de gran importancia realizar este estudio, debido a que los pacientes con neutropenia febril se encuentran en una condición de inmunocompromiso, por lo que el correcto uso de la terapia antibiótica es fundamental para la recuperación de estos pacientes.

La monitorización farmacocinética de amikacina es una práctica clínica frecuente, sin embargo, su perfil de seguridad y eficacia de estos fármacos aún no está bien determinado en pacientes con neutropenia febril¹⁸. Por lo tanto, al realizar este estudio se podrá dilucidar la importancia de realizar este procedimiento.

Tradicionalmente, la medición de una concentración plasmática valle tomada antes de la siguiente dosificación se encuentra bien establecida, sin embargo, en algunos estudios consideran la toma aleatoria en decaimiento entre 6 a 14 horas después del comienzo de la infusión de amikacina²⁷. Otra estrategia descrita de monitoreo en pacientes con neutropenia puede incluir la obtención de una concentración plasmática aleatoria de 2 a 4 horas antes de la siguiente dosis, para asegurar un *clearance* renal adecuado que proporcione un período libre de fármaco suficiente¹⁵. Por lo cual, el tiempo de monitorización aún no está bien establecido, sería importante poder definir con claridad en que momento monitorizar.

Actualmente, el Hospital del Salvador (HDS) corresponde a un centro hospitalario de alta complejidad en donde existe un gran número de pacientes con diversos tipos de cáncer como linfomas, leucemias y tumores sólidos que son susceptibles de desarrollar neutropenia febril, así como enfermedades hematológicas de origen autoinmune como la aplasia medular. Además, el centro de salud cuenta con la metodología adecuada para realizar mediciones plasmáticas de algunas drogas entre ellas antibióticos como amikacina y vancomicina. Por otra parte, el hospital cuenta con un programa TDMS 2000®, con el cual se puede realizar

aproximaciones farmacocinéticas para simular niveles plasmáticos a los que se desea llegar y es una herramienta vital para la realización de los ajustes posológicos por método bayesianos. En este estudio se quiere demostrar que la toma de un nivel en decaimiento 12 horas posteriores a la dosis puede ser más adecuada que la monitorización en valle. Esto debido a que un nivel obtenido en un valor de cero puede llevar a errores farmacocinéticos al presentar una curva de eliminación diferente.

II. HIPÓTESIS

En pacientes hematológicos, la determinación del nivel plasmático de amikacina en la fase de decaimiento, 12 horas posteriores a la dosificación, otorga mayor eficacia y seguridad al tratamiento farmacológico con respecto a la realización en la fase valle, al menos 30 minutos antes de la siguiente dosis.

III. OBJETIVO GENERAL

Determinar el esquema más adecuado para monitorizar amikacina en pacientes con neoplasias y otras patologías hematológicas, que cursan con neutropenia febril en un hospital de alta complejidad, que es centro de referencia de pacientes hematológicos.

IV. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el tiempo adecuado de monitorización de niveles plasmáticos de amikacina en pacientes con neutropenia febril.
- Establecer la relación existente entre el *clearance* de creatinina y el de amikacina.
- Estimar los parámetros farmacocinéticos de amikacina en pacientes con neutropenia febril.
- Establecer el régimen de dosificación más eficaz y seguro según el cumplimiento de los parámetros Farmacocinético/Farmacodinámico (FC/FD).

V. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de diseño y lugar de ejecución

El modelo de investigación para este estudio se planteó como un diseño prospectivo, aleatorizado y doble ciego.

Este trabajo cuenta con la autorización de la jefatura del centro de responsabilidad y se realizó en las dependencias del área de medicina interna del Hospital del Salvador (HDS) durante un período de 8 meses, que comprendió desde Abril a Noviembre del año 2017.

Se reclutaron 42 pacientes, con la finalidad de alcanzar los objetivos planteados y determinar así el tiempo más adecuado de monitorización de amikacina logrando una terapia individualizada segura y eficaz en directo beneficio para el paciente.

Cabe señalar que el espacio físico del área de medicina comprende un total de 120 camas que corresponden a 5 salas, en las cuales una de las principales patologías que se observan son neoplasias Hematológicas.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Magíster en Farmacología de la Facultad de Medicina – Escuela de Postgrado, Universidad de Chile con fecha 22 de Junio 2017 (Anexo I). De igual manera cuenta con la aprobación del Comité de Ética y Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente (SSMO) (Anexo II).

Selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- Ambos sexos, ≥ 15 años.
- Pacientes con leucemia aguda, linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin recibiendo quimioterapia, y aplasia medular diagnosticados con neutropenia febril, según definiciones locales e internacionales. Dicho diagnóstico debe estar hecho por hematólogo y/o infectólogo.
- Pacientes que reciban tratamiento empírico o dirigido con amikacina, de acuerdo con prescripción médica.

- Pacientes que posean medición de creatinina sérica.
- Pacientes a los que se les realice al menos 2 determinaciones de niveles plasmáticos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que se encuentren en terapia de reemplazo renal.

Tamaño de muestra

No se calculó en primera instancia el tamaño muestral, ya que se decidió ingresar al estudio todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, en el período de 8 meses de duración de esta tesis.

No obstante, el tamaño muestral fue calculado *a posteriori* a través del programa Open Epi, para darle validez a los resultados obtenidos.

Aleatorización clínica del estudio

Se realizó un estudio aleatorizado, en donde los sujetos del estudio siguen un tratamiento antibiótico con amikacina, monitorizados con niveles plasmáticos. Los pacientes fueron tomados al azar siendo distribuidos en cada uno de los 2 grupos de estudio.³⁴ Los participantes fueron considerados como ciego, ya que no se les informó en que grupo se encontraban presentes, sólo que se les realizaría monitorización farmacocinética mediante análisis de niveles de amikacina.

Los pacientes fueron aleatorizados para disminuir el sesgo de selección. Estos al ser ingresados en medicina y de acuerdo a la programación diaria de la amikacina por parte del equipo de enfermería, se fueron aleatorizando según el horario de indicación en donde 1 era el Grupo control (Nº1) que se tomaban los niveles valle y 2 era el grupo intervenido (Nº2). Además, fue realizado un enmascaramiento mediante codificación del nombre para mantener los pacientes en anonimato.

El grupo N°1: Fue tomada una muestra de sangre 30 minutos posteriores al término de la infusión al paciente y el segundo nivel correspondiente al valle, antes de la siguiente dosificación con un margen de toma de muestra de 30 minutos, para confirmar la seguridad.

El grupo N°2: Fue tomada una muestra de sangre 30 minutos posteriores al término de la infusión al paciente y otra muestra en decaimiento 12 horas antes de la siguiente dosis con un margen de toma de muestra de 30 minutos, para confirmar la seguridad.

Cabe mencionar que la monitorización en post fue controlada con cronómetro, debido a lo cual fue mínima la variabilidad en la toma de muestra.

El esquema terapéutico al inicio del tratamiento fue de 15 mg/Kg de amikacina una vez al día como indicación del médico tratante, para el ajuste posterior se utilizó un modelo farmacocinético teórico bayesiano del programa TDMS2000®. En el caso de pacientes obesos índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 se calculó por peso ajustado mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Peso ajustado: } \text{Peso ideal} + ((\text{Peso actual} - \text{Peso ideal}) \times 0,4)$$

En el caso de las muestras, éstas fueron tomadas por el equipo de enfermería, de acuerdo con la solicitud del médico tratante en los horarios preestablecidos en cada grupo. En el caso en los que el nivel plasmático fue tomado en horario no hábil se conversó con el equipo de enfermería, para mantener la muestra refrigerada entre 2-8 °C y al día siguiente fueron enviadas al laboratorio correspondiente.

Una vez que el médico tratante prescribió la indicación de amikacina en el paciente con neutropenia febril, en base a protocolo local y bajo supervisión por hematólogo e infectólogo, con los datos específicos obtenidos desde la ficha médica, se procedió a solicitar niveles plasmáticos de amikacina y luego se realizó el cálculo teórico bajo un modelo bayesiano entregado por el programa TDMS2000®, realizando el ajuste de dosis correspondiente.

La monitorización de amikacina con dos muestras permitió determinar las concentraciones máximas ($C_{\text{máx}}$) y el ABC, utilizando aproximaciones bayesianas, con lo que se puede obtener una predicción más precisa de la dosificación.

Este procedimiento estuvo siempre dentro de la práctica clínica habitual. Las muestras fueron tomadas por la enfermera clínica de la sala en un tubo rojo con gel libre de heparina, previamente rotulado con los datos del paciente y mediante una orden médica hecha por el médico tratante solicitada por el infectólogo y validada por el farmacéutico clínico, siendo el auxiliar de servicio quién transportó la muestra al Laboratorio de Reumatología, aquí fue recibido y rotulada la hora de llegada por un técnico, y se procedió a realizar centrifugación de la muestra, la cual fue preparada por el Bioquímico encargado del laboratorio quien procesó la muestra mediante técnica inmunológica con el equipo COBAS C311 por quimioluminiscencia para determinar la medición de niveles plasmáticos de amikacina. Una vez obtenidos los resultados fueron analizados por el farmacéutico clínico, el cual entregó un informe con el ajuste correspondiente.

Es importante destacar que, con el fin de resguardar la seguridad de los pacientes, se elaboró un Consentimiento Informado, donde se informa de los objetivos del estudio, beneficios, molestias, posibles riesgos y alternativas, derechos y responsabilidades que reviste este estudio. (Anexo III).

Objetivo específico N°1: Determinar el tiempo adecuado de monitorización de niveles plasmáticos de amikacina en pacientes con neutropenia febril.

Para la evaluación de los niveles obtenidos, los métodos que incorporan principios bayesianos parecen entregar un mejor rendimiento predictivo global en comparación a los métodos tradicionales poblacionales, lo que nos permitió realizar los ajustes de acuerdo con los requerimientos de cada paciente.

El modelo farmacocinético más ampliamente utilizado es el de 1 compartimento y es el que utiliza el programa TDMS2000®. Debido a que la amikacina exhibe un perfil de múltiples compartimentos, la aplicación clínica del modelo de un compartimento requiere muestras de niveles plasmáticos posteriores a la distribución y antes de la redistribución. En el caso de la redistribución la curva de eliminación tiende a infinito, por lo que puede reflejar un error en la modelación al obtener niveles en cero. Es por todo esto que el tiempo de monitorización es esencial para realizar un adecuado ajuste.

En ambos grupos se tomaron niveles en $C_{m\acute{a}x}$, 30 minutos posterior al termino de infusión, considerando que la amikacina tiene un tiempo de distribución corto que es de 30 minutos. En el caso de los niveles en valle 30 minutos antes para el grupo control o 12 horas antes de la siguiente dosis para grupo intervenido, siendo estratificados en 3 grupos: Cero, 0,1 a 0,9 $\mu\text{g/ml}$ y $\geq 1 \mu\text{g/ml}$.

Objetivo específico N°2: Establecer la relación existente entre el *clearance* de creatinina y el de amikacina.

La amikacina al no ser metabolizada, y excretada casi en su totalidad a través de la orina podría aproximarse a la velocidad de filtración glomerular³⁵⁻³⁶. En literatura se ha demostrado una fuerte correlación entre el *clearance* de amikacina y el de creatinina¹³. Siendo así, una vez fue prescrita amikacina y debido a su gran variabilidad farmacocinética en este grupo de pacientes con neutropenia febril, es que se tomó un examen de creatinina sérica, determinando el *clearance* de eliminación de creatinina a través del cálculo por *Cockcroft-Gault* en el momento de la monitorización. En el caso del *clearance* de amikacina se determinó mediante simulación con método bayesiano a través del programa TDMS2000®. No fueron considerados pacientes con terapia de reemplazo renal, debido a que ellos presentan un mayor riesgo de acumulación del fármaco, requieren un ajuste de dosis distinto y pueden alterar aún más los parámetros farmacocinéticos.

Objetivo específico N°3: Estimar los parámetros farmacocinéticos de amikacina en pacientes con neutropenia febril.

Se caracterizaron farmacocinéticamente ambos grupos de estudio determinando los parámetros V_d , Cl amikacina, $t_{1/2}$, $K_{\text{eliminación}}$, dosis recibida y ajuste requerido. Todos los datos fueron obtenidos mediante simulación con método bayesiano a través del programa TDMS2000®.

Nivel de hidratación del paciente

Como efectos secundarios a la quimioterapia, los pacientes pueden presentar un alto riesgo de toxicidad hematológica y renal principalmente, dependiendo del fármaco utilizado, lo cual se pretende aminorar aumentando el aporte de volumen diario. Uno de los factores que pueden alterar los parámetros farmacocinéticos es la alta hidratación. El cálculo del nivel de hidratación fue mediante la prescripción médica en donde fueron contemplados los volúmenes de dilución de los fármacos, la cantidad de volumen administrado mediante sueros e ingesta (considerando una administración diaria ≥ 2 L en mujeres y $\geq 2,5$ L en hombres como hidratado de no haber anotaciones del Médico)³⁸.

Objetivo específico N°4: Establecer el régimen de dosificación más eficaz y seguro según el cumplimiento de los parámetros Farmacocinético/Farmacodinámico (FC/FD).

El modelo farmacocinético que se utilizó para cálculo de dosificación con niveles plasmáticos de amikacina fue el entregado por el programa TDMS2000®, y donde se tuvo que contar con algunas variables del paciente como el peso, estatura, creatinina y características clínicas de los pacientes hematológicos. Para el régimen de dosificación se establecieron parámetros FC/FD descritos en literatura y que han sido correlacionados con una buena respuesta clínica.

Eficacia según modelo FC/FD:

Para el ajuste y la determinación de la eficacia de acuerdo al cumplimiento de FC/FD en este grupo de pacientes con neutropenia febril, inherente a la patología o por la baja sensibilidad de los cultivos, es que en la mayoría de los casos no se puede contar con el agente causal, debido a lo cual se tomó como referencia la CIM de 4 para el cálculo de dosificación, la cual es la más prevalente reportada en nuestro establecimiento para bacilos Gram negativo, según datos aportados por microbiología del Hospital del Salvador. Sin embargo, en el caso de que el paciente tuviera un hemocultivo positivo con un bacilo Gram negativo, se tomó esa CIM para el cumplimiento de la FC/FD. Los parámetros a buscar fueron la $C_{\text{máx}}/\text{CIM} \geq 8$ veces la CIM y un parámetro mixto (Tiempo y concentración dependiente) que es el Área Bajo la Curva (ABC) siendo el valor buscado $\text{ABC}/\text{CIM} > 70$, para determinar el tiempo de

exposición necesaria debido al limitado efecto post antibiótico. Ambos parámetros son muy importantes para alcanzar la eficacia del tratamiento con amikacina²².

Seguridad en términos de nefrotoxicidad:

Para determinar la seguridad específicamente la nefrotoxicidad asociada al uso de amikacina, fueron considerados un valor basal de Creatinina sérica (CrS) antes del uso de amikacina. Se definió nefrotoxicidad según lo recomendado por *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*³⁷:

- Aumento sostenido de la CrS en un 50% del valor basal.
- Aumento sostenido de la CrS $\geq 0,3$ mg/dL del valor basal.

Debido a que la disfunción renal producida por aminoglucósidos es del tipo no oligúrico, no se determinó el volumen de orina excretado por el paciente. Se estableció que, para sospechar de nefrotoxicidad por amikacina, el aumento de creatinina sérica debería comenzar luego de 2 días iniciado el tratamiento y si durante el tratamiento presentó una elevación de 0,3 mg/dL de la CrS basal, esta se siguió hasta alcanzar el valor más alto. El diagnóstico de acuerdo con el análisis expuesto fue realizado por el médico tratante.

Además, se determinó el seguimiento del paciente mediante la CrS a 21 días de tratamiento con amikacina, se evaluaron las variaciones y el promedio en las CrS de todos los pacientes desde el inicio del tratamiento, durante y 2 días posterior al término del fármaco.

Consideraciones éticas

Cabe señalar que los datos fueron obtenidos desde la ficha médica y codificados para mayor protección y confidencialidad, no revistiendo en ningún momento una intervencionalidad en el tratamiento de los pacientes hospitalizados en medicina. En este caso en particular no revistió una complicación el acceso a esta información, ya que el autor de esta tesis se desempeña como Farmacéutico Clínico de la Unidad, formando parte del staff clínico de atención en salud contratado por el hospital. De acuerdo con lo anterior, el presente trabajo cumpliría con lo dispuesto en la ley 20.584 de Derechos y Deberes de las Personas en Atención de Salud y Acciones Vinculadas a la Atención en Salud.

Para resguardar la seguridad de los pacientes, se elaboró un Consentimiento Informado y fueron codificados los nombres de los pacientes. (Anexo III). En el caso de pacientes menores de 18 años y mayores de 15 años, además del consentimiento informado firmado por el tutor, se solicitó la firma del paciente como asentimiento. Ambos documentos tanto el proyecto como el consentimiento fueron aprobados por el comité de ética científico del SSMO. De acuerdo con lo anterior, el presente trabajo cumpliría con lo dispuesto en la ley 20.120 sobre la Investigación Científica en el ser Humano, su Genoma y prohíbe la Clonación Humana.

Es importante recordar que todos los pacientes recibieron la dosis del antibiótico según indicación médica, como suele ser en la práctica clínica y que no se utilizó dosis diferentes a las que habitualmente son empleadas para el tratamiento que corresponda según su indicación.

Análisis estadístico

Se realizó para el análisis estadístico una prueba t de Student para comparar 2 grupos independientes y χ^2 para evaluar frecuencia de individuos, con el test *a posteriori* de Bonferroni. Los resultados fueron presentados en mediana, promedio, rango y desviación estándar (DS). Se utilizó un intervalo de confianza del 95% y un valor de significancia estadística de $p < 0,05$ para 2 colas y la prueba de Pearson para correlaciones. La información se analizó en el programa Graph Pad Prims versión 5.01.

VI. RESULTADOS

1. Grupo de estudio

De un total de 50 pacientes 8 fueron excluidos al no cumplir con los criterios de inclusión. De los 42 pacientes, se reclutaron 21 por grupo en un periodo de 8 meses de Trabajo (Abril a Noviembre 2017, inclusive). Todos ellos cumplieron con los criterios de inclusión, recibieron amikacina de acuerdo a la prescripción médica, poseían mediciones de creatinina sérica y se les realizaron al menos 2 determinaciones de niveles plasmáticos.

Los pacientes recibieron una dosis de 15 mg/kg día, y luego de iniciado el tratamiento con amikacina fueron monitorizados con niveles plasmáticos en sangre según el protocolo establecido y posteriormente el ajuste por modelo farmacocinético del programa TDMS2000®.

2. Validación del tamaño muestral

Se validó el tamaño *a posteriori* considerando:

- Intervalo de Confianza 95%
- Error $\alpha=0.025$ (Dos colas).
- Potencia del 80%
- Un 50% de los pacientes con niveles valle de cero.
- Un 90% de los pacientes con un valor distinto de cero.

Este cálculo fue basado en la metodología de Kelsey, en un estudio de estas características el valor obtenido fue de un “N” total de 42 pacientes, con lo cual se corrobora el tamaño muestral obtenido durante el periodo de estudio que fue de 21 pacientes por grupo.

3. Caracterización de la población en estudio.

La Tabla 1 muestra las características generales de la población incluida en este estudio. Se detallan los porcentajes según sexo, así como también los valores promedios de edad, peso, estatura, IMC, días de tratamiento, creatinina sérica y *clearance* de creatinina.

Tabla 1: Características Clínicas

	Grupo 1: Control Nivel Valle	Grupo 2: Intervenido Nivel 12 horas	Total	Valor <i>p</i>
Nº Pacientes	21	21	42	-
Sexo: Masculino n; (%)	13 (61,91)	13 (61,91)	13 (61,91)	-
Edad en años; (Rango)	39,33 (15-71)	39,24 (15-65)	39,29 (15-71)	0,986
Peso en Kg; (DS)	69,69 (\pm 16,65)	71,10 (\pm 18,34)	70,39 (\pm 17,32)	0,795
Talla en cm; (DS)	167,7 (\pm 10,18)	167,4 (\pm 10,32)	167,6 (\pm 10,12)	0,932
IMC; (DS)	24,47 (\pm 3,88)	25,35 (\pm 5,13)	24,91 (\pm 4,51)	0,532
Días de tratamiento; (Rango)	19,24 (7-38)	15,38 (6-33)	17,31 (6-38)	0,184
Creatinina en mg/dL; (DS)	0,66 (\pm 0,15)	0,66 (\pm 0,18)	0,66 (\pm 0,16)	0,890
Clearance CrS mL/min; (DS)	118,2 (\pm 28,93)	119,34 (\pm 41,28)	118,77 (\pm 35,21)	0,918

DS: Desviación Estándar; Nº: Número; CrS: Creatinina Sérica.

No hay ninguna diferencia estadísticamente significativa en edad, sexo, rango etario, peso, estatura, IMC, días de tratamiento, creatinina sérica y *clearance* de creatinina. Por lo que, se puede deducir que ambos grupos son comparables.

Tabla 2: Patologías Hematológicas

Patología Hematológica	Grupo 1: Control Nivel Valle	Grupo 2: Intervenido Nivel 12 horas	Total
Leucemia n; (%)	19 (90,48)	17 (80,95)	36 (85,71)
Linfoma n; (%)	1 (4,76)	3 (14,29)	4 (9,52)
Aplasia Medular n; (%)	1 (4,76)	1 (4,76)	2 (4,76)

En la tabla 2, se observa que dentro de las neoplasias hematológicas los pacientes presentaron principalmente Leucemias en un 85,71%, luego Linfomas 9,52% y finalmente aplasia medular en un 4,76%.

4. Objetivo específico N°1: Determinar el tiempo adecuado de monitorización de niveles plasmáticos de amikacina en pacientes con neutropenia febril.

Tabla 3: Monitorización de Niveles Plasmáticos

Monitorización Niveles plasmáticos (µg/ml)	Grupo 1: Control Nivel Valle	Grupo 2: Intervenido Nivel 12 horas
Igual a cero	8 *	2
0,1 a 0,9	9	0
≥ 1	4	19 *

Chi-square	22,38
<i>p</i> value	$p < 0,0001$
* <i>Bonferroni</i>	$p < 0,01$

En la Tabla 3, se observa la estratificación de los niveles plasmáticos obtenidos en el grupo control e intervenido, en donde se obtuvo que la monitorización de niveles de amikacina en decaimiento a las 12 horas y la toma del nivel valle previo a la siguiente dosificación en pacientes con neutropenia febril, logra una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0,01$ en base a los niveles en cero obtenidos en ambos grupos. Asimismo, cabe destacar que a pesar que la monitorización a las 12 horas fue tomada mucho antes que las monitorizaciones en valle, existieron 2 individuos que presentaron niveles en cero.

5. **Objetivo específico N°2:** Establecer la relación existente entre el *Clearance* de creatinina y el de amikacina.

En ambos grupos de estudio de monitorización de niveles en valle y a las 12 horas, se determinó la relación del *clearance* de Creatinina (Lts/Hr) *versus* el *clearance* de amikacina estimado por Bayes (Lts/Hr).

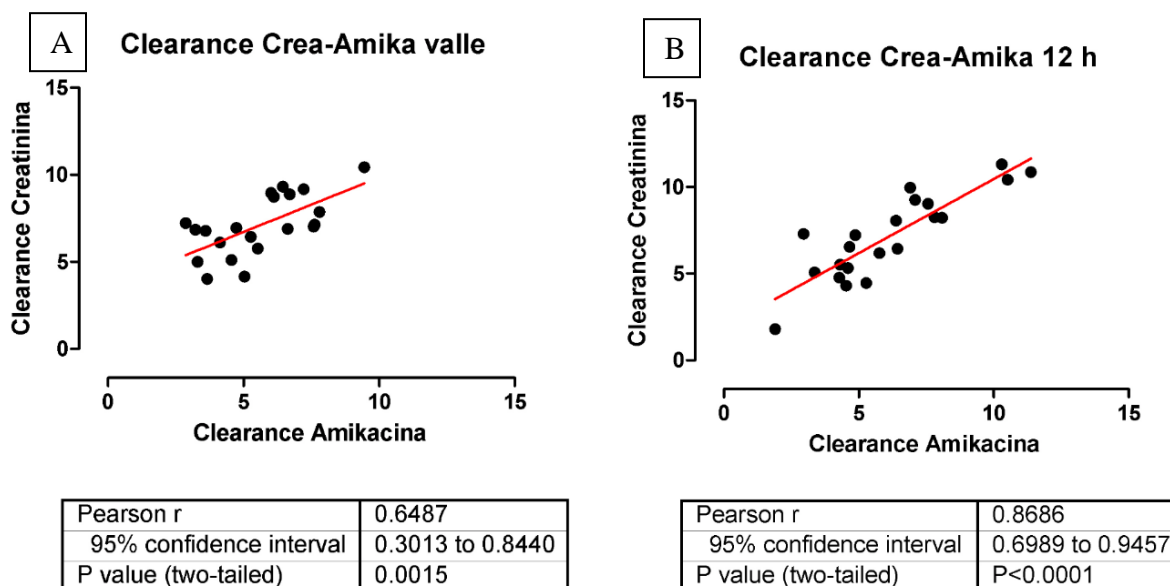


Figura 2: Correlación entre *Clearance* Creatinina *versus* *Clearance* Amikacina en grupo control (A) y grupo intervenido (B).

En la figura 2, se observa que en ambos casos en donde los grupos *clearance* de amikacina a las 12 horas y en valle *versus* *clearance* de creatinina, existe una correlación estadística significativa con un $p < 0,05$.

Debido a lo anteriormente expuesto, se determinó la tendencia lineal de los 42 pacientes de ambos parámetros de estudio, lo cual se muestra a continuación:

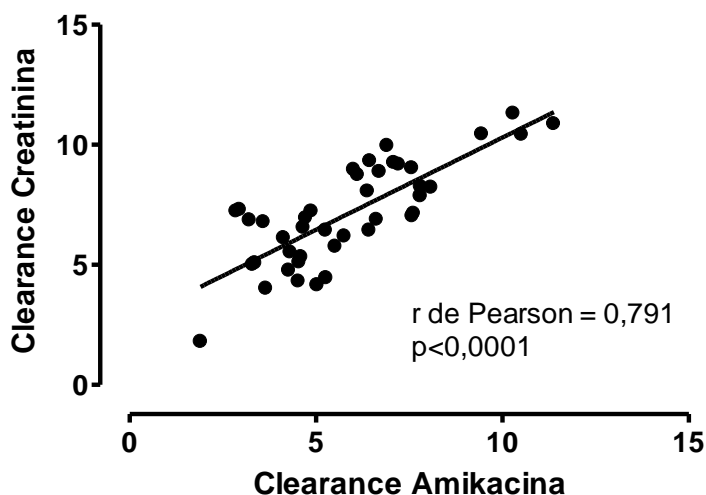


Figura 3: Correlación entre *Clearance* Creatinina versus *Clearance* Amikacina.

En la figura 3, se observa una correlación estadística significativa con un valor $p < 0,0001$. Lo que significa que, en los pacientes de este estudio, el *Clearance* de amikacina depende del de Creatinina en una correlación directamente proporcional entre ambos parámetros.

6. Objetivo específico N°3: Estimar los parámetros farmacocinéticos de amikacina en pacientes con neutropenia febril.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos

Parámetros Farmacocinéticos Promedio	Grupo 1: Control Nivel Valle	Grupo 2: Intervenido Nivel 12 horas	Valor <i>p</i>
Vida Media en Hrs ; (DS)	3,1 (±0,9)	3,3 (±1,9)	0,614
Cl Amikacina en Lts/Hr; (DS)	5,6 (±1,95)	6,2 (±2,6)	0,337
K eliminación en 1/Hr; (DS)	0,24 (±0,07)	0,25 (±0,09)	0,782
V_d en Lts/Kg; (DS)	0,34 (±0,06)	0,37 (±0,12)	0,283

En la tabla 4, no se observa diferencia estadística significativa entre ambos grupos. Por lo que se puede deducir, que los parámetros obtenidos son similares.

Tabla 5: Concentraciones Plasmáticas.

*Concentración Promedio	Grupo 1: Control Nivel Valle	Grupo 2: Intervenido Nivel 12 horas	Valor p
Post µg/mL; (DS)	39,2 (±9,3)	41,6 (±11,2)	0,463
Valle µg/mL; (DS)	0,42 (±0,38)	0,38 (±0,36)	0,681

* Correspondiente a la concentración luego del ajuste de dosificación.

En la Tabla 5, se muestran las concentraciones post y valles en ambos grupos, en donde no se obtuvo diferencia estadística significativa entre ambos. Los valores promedio obtenidos de los 42 pacientes fueron en post de 40,4 µg/mL y en valle 0,4 µg/mL.

Tabla 6: Hidratación.

Hidratación en Litros/día; N° Pacientes (%)	Grupo 1: Control Nivel Valle	Grupo 2: Intervenido Nivel 12 horas	Rango de Volumen utilizado
≥2 Lts en Mujeres	6 (28,57)	6 (28,57)	2 – 6,7 Lts
≥2,5 Lts en Hombres	9 (42,86)	10 (47,62)	2,5 – 6,5 Lts
Total:	15 (71,43)	16 (76,19)	2 – 6,7 Lts

N total: 42 pacientes.

En la Tabla 6, se muestran la hidratación en litros/día, en donde en ambos grupos el porcentaje fue muy similar, siendo que del total de 42 pacientes un 73,81% se encontraban con alta hidratación en un rango entre 2 a 6,7 litros.

Tabla 7: Dosificación

Dosis	Grupo 1: Control Nivel Valle	Grupo 2: Intervenido Nivel 12 horas
Recibida en mg/Kg; (DS)	15,3 (\pm 3,1)	15,2 (\pm 3,7)
Requerida en mg/Kg; (DS)	17,1 (\pm 2,8)	18,7 (\pm 3,2)
Valor <i>p</i>	0,027	0,001

En la Tabla 7, se muestran las dosis recibidas y requeridas, la primera concuerda con la dosificación según protocolo, ya que fue en promedio de 15,3 mg/Kg/día. En el caso de la dosis requerida, al ser comparada con la dosis inicial se obtuvo una diferencia estadística significativa en ambos grupos, siendo la dosis requerida en el grupo intervenido mayor que en el grupo control obteniéndose un valor de 18,7 mg/Kg/día.

7. Objetivo específico N°4: Establecer el régimen de dosificación más eficaz y seguro según el cumplimiento de los parámetros FC/FD.

Eficacia:

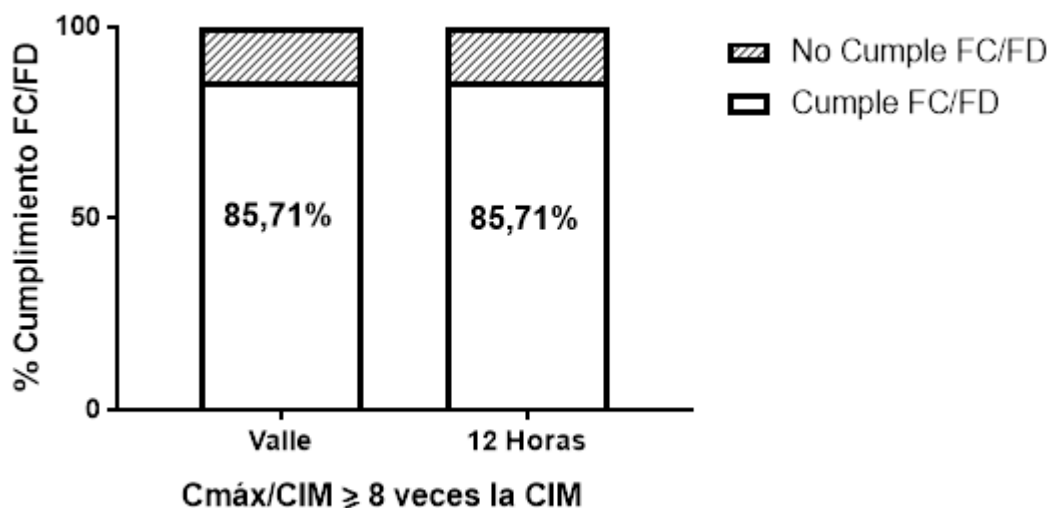


Figura 4: Evaluación del Cumplimiento de los parámetros Farmacocinético/Farmacodinámico (FC/FD) versus $C_{máx}/CIM \geq 8$ veces la CIM.

$C_{máx}/CIM$: Parámetro concentración dependiente

En la figura 4, se observa que, en ambos grupos, existe el mismo cumplimiento de la $C_{\text{máx}}/\text{CIM}$ que fue del 85,71%.

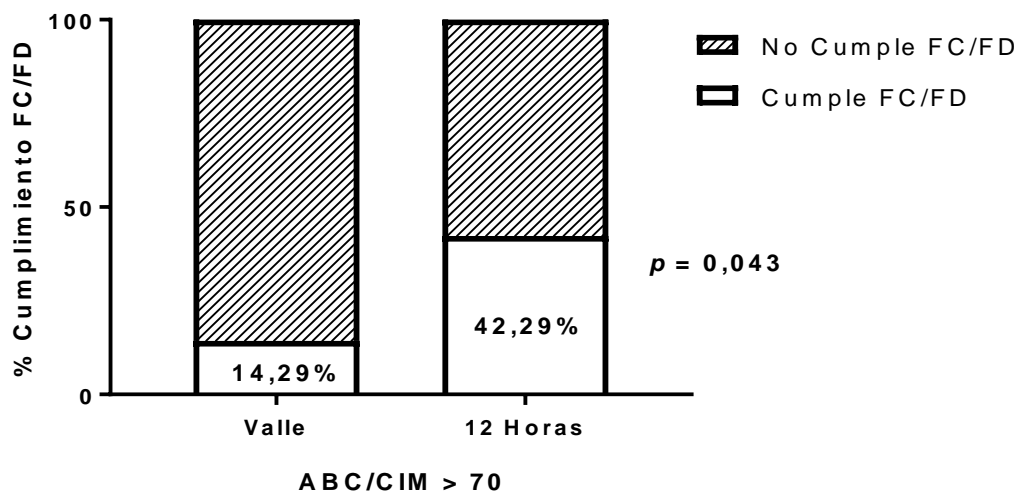


Figura 5: Evaluación del Cumplimiento FC/FD *versus* Área bajo la curva (ABC)/CIM > 70. ABC/CIM: Parámetro FC/FD mixto, concentración y tiempo dependiente.

En la figura 5, se observa que para el parámetro de ABC/CIM si existe una diferencia estadística significativa en el cumplimiento, siendo mayor en el grupo intervenido (42,29%) *versus* el grupo control (14,29%).

Seguridad, específicamente nefrotoxicidad:

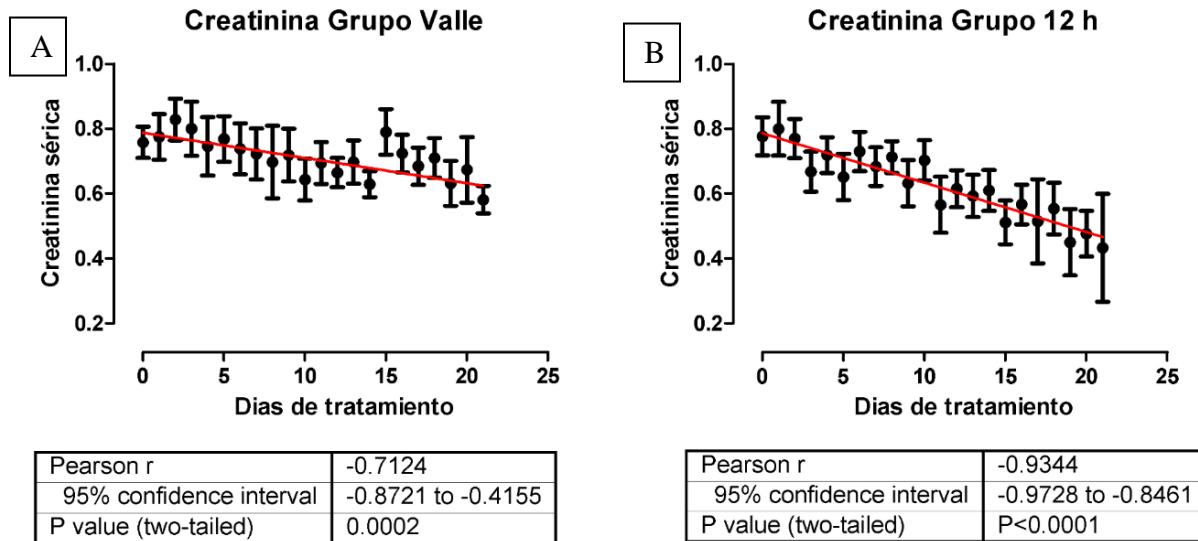


Figura 6: Creatinina sérica promedio *versus* días de tratamiento en grupo control (A) y grupo intervenido (B).

En la figura 6, se observa que en ambos grupos no hay evidencia de nefrotoxicidad según KDIGO.

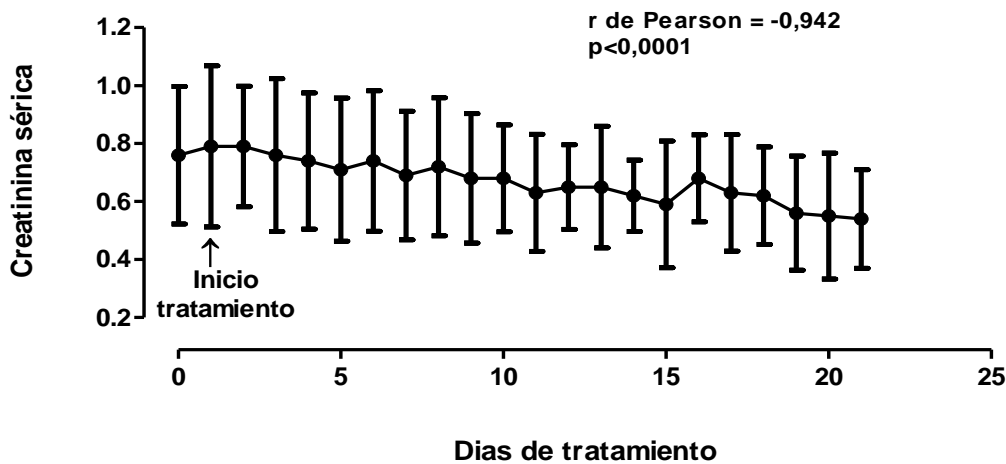


Figura 7: Creatinina sérica promedio *versus* días de tratamiento.

Con respecto al parámetro de seguridad en los 42 pacientes que recibieron amikacina ninguno presentó diagnóstico de disfunción renal secundaria al uso del fármaco según KDIGO. En la Figura 7 se observa las creatininas promedios obtenidas desde antes del inicio del tratamiento hasta luego de 21 días de uso.

VII. DISCUSIÓN

Considerando los cambios farmacocinéticos de amikacina en neutropenia febril, el efecto post-antibiótico y la relación cinética de 3 compartimentos que presenta la amikacina, es que la monitorización sérica es muy importante, siendo el tiempo de monitorización de amikacina un factor primordial para tomar decisiones terapéuticas al utilizar programas farmacocinéticos.

Nuestro estudio sugiere que la monitorización de amikacina a las 12 horas es una estrategia eficaz y permite la modelación cinética más adecuada para el ajuste mediante programa farmacocinético. Los resultados obtenidos, muestran que al monitorizar en valle se obtuvieron 8 casos de pacientes con niveles en cero, lo que no nos permite saber con claridad en que momento llegó a ese valor, además de encontrarse en la fase de redistribución en la curva cinética, lo que nos podría llevar a errores en la modelación, al ser utilizado el modelo de 1 compartimento.

Si bien la monitorización a las 12 horas muestra beneficios, sería interesante evaluar la medición en tiempos anteriores a 12 horas. Ya que, igualmente con esta estrategia en 2 pacientes se obtuvieron valores en cero. Por lo que se genera la hipótesis si la monitorización unas horas antes, puede ser más beneficiosa en el cumplimiento de los parámetros FC/FD.

Uno de los hallazgos de nuestro estudio es que, cuando se utiliza la dosis recomendada de 15 mg/Kg/día en pacientes con neutropenia febril, las concentraciones de amikacina $C_{m\acute{a}x}$, no son lo suficientemente adecuadas para alcanzar un 100% del cumplimiento FC/FD, lo que sugiere que existe evidencia clara de que se podría iniciar el tratamiento con dosis mayores de amikacina a las propuestas por los protocolos en este tipo de pacientes. Asimismo, hubo un aumento en las dosis requeridas en ambos grupos, obteniéndose una mayor significancia estadística en el grupo intervenido, lo que se condice a que en este grupo al obtener niveles mayores a cero se logró realizar un ajuste mayor, siendo necesaria una dosis cercana a 19 mg/Kg/día. Por lo cual, se podría considerar lo postulado en un estudio de J. Mareville y col. (2012), en donde se establece una dosis de amikacina de 20 mg/Kg/día en pacientes con leucemia mieloide aguda⁴⁰. Lo que podría generar otra hipótesis en donde se evaluaría el riesgo de nefrotoxicidad con una nueva dosis de 20 mg/Kg/día, con peso ajustado de Amikacina y monitorización farmacocinética.

Por otra parte, los datos obtenidos sugieren que al estimar el *clearance* de amikacina con niveles plasmáticos en 2 puntos, éstos podrían ser usados para estimar el *clearance* de creatinina en los pacientes hematológicos debido a la alta correlación encontrada en nuestro estudio. Esto puede ser debido a que es una molécula hidrofílica que posee una alta eliminación por vía renal al ser administrada por vía intravenosa. En literatura se describe una excreción que fluctúa entre 84% al 94% de forma inalterada⁴³. El método para determinar el *clearance* de creatinina también juega un rol importante, en este caso se utilizó la ecuación de *Cockcroft Gault*, que sobrestima su valor en pacientes con disfunción renal y es sólo útil en pacientes con masa muscular normal. Los resultados obtenidos podrían permitir, en pacientes que presentan alteraciones en la masa muscular, postrados o caquéticos, estimar el *clearance* de eliminación de creatinina para así realizar el ajuste de otros fármacos. Cabe mencionar, que estudios previos el de Zarowitz y col. (1992) y el de Panamvana y col. (2007), avalan nuestros resultados observando la misma correlación entre ambos⁴³⁻⁴⁴.

Con respecto a los parámetros farmacocinéticos obtenidos en paciente hematológicos, la media del V_d fue de $0,35 \pm 0,10$ L/kg, mayor a los valores normales según lo descrito en la literatura ($0,25 - 0,34$ L/kg), aunque debido a la amplia desviación estándar, se aprecia que en algunos pacientes se presentó un V_d aún mayor. Asimismo, la media de los valores obtenidos del *clearance* de amikacina ($5,9 \pm 2,3$ L/h) y del tiempo de vida media ($3,2 \pm 1,5$ horas), dan cuenta de una mayor eliminación de amikacina en este tipo de pacientes en comparación a los valores normales (5 L/h y $2-3$ horas respectivamente)³⁹. Esto puede estar relacionado al aumento de la tasa de filtración glomerular debido a la alta hidratación en el 73,81% de los pacientes reclutados, que en algunos casos podían llegar hasta un volumen de 6,7 litros de solución salina. Los valores de V_d y *Clearance* de amikacina obtenidos en este estudio, concuerdan con los hallazgos de Panamvana y col. (2007), en el cual se establecen que los valores en los parámetros farmacocinéticos en pacientes con neoplasias hematológicas se encuentran aumentados⁴³. Por lo tanto, estos valores nos confirman que las dosis estándar de 15 mg/Kg/día, no servirían en este tipo de pacientes.

En la elección del modelo farmacocinético, se encuentran los modelos teóricos poblacionales, un modelo fisiológico (PB/PK)⁴¹⁻⁴², Least-Squares⁴⁵ y el bayesiano. Para la evaluación de los datos del nivel plasmático, se utilizó el enfoque bayesiano que combina tanto los datos poblacionales como la información específica del paciente para predecir los requerimientos de

dosificación y es el que utilizan los programas farmacocinéticos actuales. Sin embargo, podría ser de utilidad utilizar un modelo fisiológico en donde se puede determinar la correlación de otros factores y las fuentes fisiológicas que interfieren, determinando la variabilidad interindividual, lo que permitiría la extrapolación a otras poblaciones o fármacos⁴². Por lo mismo, es importante considerar que al realizar la monitorización utilizando un programa farmacocinético, resulta de vital importancia considerar el contexto clínico de los pacientes, con la finalidad de poder interpretar de mejor manera los valores de niveles plasmático, evitando así errores asociados al análisis matemático que realiza un programa, los que podría entregar valores tanto sobre- como sub-estimados.

Finalmente, los resultados obtenidos del cumplimiento de los parámetros FC/FD, nos indican que la monitorización a las 12 horas permite un mayor cumplimiento en el parámetro ABC/CIM con diferencia estadística significativa, que considera el tiempo de exposición del fármaco, lo que permitiría un adecuado ajuste y evitar intervalos tan prolongados sin fármaco circulante al poseer un limitado efecto post-antibiótico, y así prevenir el crecimiento bacteriano. Cabe mencionar que en el parámetro de $C_{m\acute{a}x}$ /CIM no hubo diferencia estadística y en ambos se obtuvo un cumplimiento cercano al 86%. Estos resultados concuerdan con el estudio de J. Mareville y col. (2012), en donde el cumplimiento fue muy similar, cercano al 80 % de los niveles objetivo⁴⁰. Asimismo, en el caso de la evaluación de la seguridad principalmente nefrotoxicidad, ningún paciente presentó (según KDIGO) disfunción renal asociado a amikacina, lo que significa que la estrategia de monitorización a las 12 horas es igualmente segura que la monitorización en valle. Además, se obtuvo la evolución de las creatininas sérica en 21 días de tratamiento, lo que nos muestra con claridad que, realizando un ajuste adecuado mediante monitorización farmacocinética, no afecta el factor de riesgo de exposición en intervalos prolongados de amikacina, no generando ninguna alteración significativa de la función renal.

Cabe mencionar que durante el desarrollo de este estudio no se observó letalidad en ninguno de los 42 pacientes monitorizados, a los cuales se les realizó seguimiento farmacoterapéutico.

VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. Una de las principales fue la medición del *clearance* de creatinina, idealmente se debería haber determinado con el examen de orina de 24 horas y no con la medición de un sólo punto durante el día para estimar el *clearance* de creatinina.

Otra de las limitaciones fue la CIM de los patógenos, ya que en el caso de no poseer cultivos positivos el valor de la CIM fue estimada. Del total de pacientes reclutados en sólo 14 fue pesquisado un patógeno en cultivo, debido a lo cual al 66,7% de los casos fue establecida como objetivo una CIM de 4.

La cantidad de niveles utilizados. Idealmente para realizar una mejor curva y estimar la farmacocinética exacta del paciente se deberían tener una mayor cantidad de niveles. En nuestro estudio, del total de pacientes fueron tomados como mínimo 2 niveles en 33 casos, entre 3-4 en 7 casos y en sólo 2 pacientes con periodos prolongados de uso de amikacina fueron tomados como máximo 5 niveles.

Con respecto a los pacientes hidratados hubiera sido relevante al obtener un N mayor para poder estratificar el posible efecto de 2 a 6,7 litros de hidratación de acuerdo con el volumen real administrado, revisando los cambios farmacocinéticos y a la vez determinar la real influencia en la eliminación de amikacina.

Otro factor a considerar es la sensibilidad del aparato de quimioluminiscencia utilizado para procesar las muestras y su error estimado, ya que no fueron considerados en la detección de niveles de amikacina, la lectura mínima obtenida fue de 0,1 mg/L.

Por último, en este estudio no fue medida la eficacia con parámetros clínicos como temperatura, PCR, leucocitos o imágenes, sólo se buscó una correlación entre la FC/FD para evaluar el parámetro de eficacia, sin embargo, nos permite una buena aproximación.

IX. CONCLUSIONES

La monitorización de amikacina a las 12 horas cuando se utiliza un programa farmacocinético con modelación bayesiana es un método más adecuado y efectivo que la monitorización valle en el cumplimiento FC/FD.

La dosificación guiada con una monitorización farmacocinética de amikacina es un método seguro en la prevención de nefrotoxicidad en tratamientos prolongados.

X. PROYECCIONES

A raíz de este trabajo se pueden postular las siguientes proyecciones:

- Para lograr una mayor eficacia, sería interesante evaluar la medición en tiempos anteriores a 12 horas.
- Hay evidencia de que se podría iniciar el tratamiento con dosis mayores de amikacina a las propuestas por los protocolos en este tipo de pacientes.
- Se podría evaluar el riesgo de nefrotoxicidad con la nueva dosis de 20 mg/Kg/día, con peso ajustado.
- Sería interesante en estudios posteriores evaluar el riesgo de ototoxicidad, esto realizando audiometría antes y después para identificar la pérdida de audición.

XI. CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Esta tesis de postgrado se realizó bajo el patrocinio del Servicio de Medicina Interna del Hospital del Salvador y no existen conflictos de interés declarables.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MF, *et al.* (2010) Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*; Supplement 5 (21): v252–v256.
2. Dale DC. (2002) Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs*; (62): S1-15.
3. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, *et al.* (1982) Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: A prospective study of 1001 episodes. *Medicine*; (61): 153-65.
4. Rabagliati R, Fuentes G, Orellana E, *et al.* (2009) Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile, *Revista Chilena de Infectología*; (26): 106-110.
5. Rabagliati R, Bertín P, Cerón I, *et al.* (2014) Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma. Estudio de cohorte de hospital público y privado de Santiago, Chile. *Revista Chilena de Infectología*; 31(6):721-8.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al.* (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infection Diseases*; 52 (4): e56–93.
7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, *et al.* (2006) Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*; 106 (10):2258-66.
8. Puga B, Puga I, Cabrera M, *et al.* (2003) Neutropenia febril de alto riesgo en leucemia aguda. Experiencia en un hospital público. Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas del Adulto (PANDA), Hospital del Salvador, 1991-2001, *Revista Médica de Chile*; (131): 1027-1028.
9. NCCN (2009) Clinical practice guidelines in oncology: prevention and treatment of cancer-related infections. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network; Versión 2.

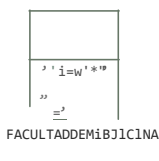
10. Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T, *et al.* (2005) Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre, *Revista Chilena de Infectología*; (22): 91-96.
11. Cifuentes-D. M, Silva F, García P, *et al.* (2014) Susceptibilidad antimicrobiana en Chile 2012. *Revista chilena de infectología*; (31)2: 123-130.
12. Schimpff, SC. (1985) Overview of empiric antibiotic therapy for the febrile neutropenic patient. *Clinical Infection Diseases*; 7 (Suppl. 4): S734-S739.
13. Bauer L. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. 2º Edición, Mc Graw Gill Medical: 3-27.
14. Wargo K, Edwards J. (2014) Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity, *Journal of Pharmacy Practice*; (27): 573–577.
15. Aiken SK, Wetzstein GA. (2002) Once-daily aminoglycosides in patients with neutropenic fever. *Cancer Control*; 9 (5): 426-31.
16. Vogelman B, Gudmundsson S, Turnidge J, *et al.* (1988) In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. *Journal Infection Diseases*; 157 (2): 287-98.
17. Palomino J y Pachón J. (2003) Aminoglucósidos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*; 21 (2):105-15.
18. Stabler S and Ensom M, (2011) Extended-Interval Aminoglycoside Therapy for Adult Patients with Febrile Neutropenia: A Systematic Review, *The Canadian journal of Hospital Pharmacy*; (64): 182-183.
19. Wargo K, Edwards J, (2014) Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity, *Journal of Pharmacy Practice*; (27): 573–577.
20. Rougier F, Claude D, Maurin M, *et al.* (2003) Aminoglycoside Nephrotoxicity: Modeling, Simulation, and Control, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; (47): 1010–1016.
21. Duszynska W, Taccone F, Hurkacz M, *et al.* (2013) Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients, *Critical Care*; (17): 1-10.
22. White B, Lomaestro B, Pai P. (2015) Optimizing the Initial Amikacin Dosage in Adults, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; (59): 7094–7096.
23. Zaske DE, Cipolite RJ, Rotschaffer JC, *et al.* (1982) Strate. Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients: methods for control of serum concentration. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*; (21): 407-411.

24. Zeitany RG, El Saghir NS, Santhosh-Kumar CR, *et al.* (1990) Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*; 34 (5): 702–708.
25. Davis RL, Lehmann D, Stidley CA, *et al.* (1991) Amikacin pharmacokinetics in patients receiving high-dose cancer chemotherapy. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*; 35 (5): 944–947.
26. Tod M, Lortholary O, Seytre D, *et al.* (1998) Population pharmacokinetic study of amikacin administered once or twice daily to febrile, severely neutropenic adults. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*; 42 (4): 849-56.
27. Nicolau D, Freeman C, Belliveau P, *et al.* (1995) Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2, 184 adult patients, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; (39): 650–655.
28. Streetman D, Nafziger A, Destache C, *et al.* (2001) Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs, *Pharmacotherapy*; (21): 443–451.
29. Raveh D, Kopyt M, Hite Y, *et al.* (2002) Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides, *QJM: An International Journal of Medicine*; (95): 291–297.
30. Meibohm B, Derendorf H. (1997) “Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling”, *International Journal of Clinical Pharmacology Therapy*; 35 (10): 401-13.
31. Wong G, Bruck Sime F, Lipman J, *et al.* (2014) How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infection Diseases*; (14): 288.
32. Botha FJ, van der Bijl P, Seifart HI, *et al.* (1996) Fluctuation of the volume of distribution of amikacin and its effect on once-daily dosage and clearance in a seriously ill patient. *Intensive Care Medicine*; 22 (5):443–446.
33. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB. (1995) A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. *British Journal Clinical Pharmacology*; 39 (6): 605–609.

34. Lazcano-Ponce E, *et al.* (2004) Randomized Clinical Trials: Variants, Randomization Methods, Analysis, Ethical Issues and Regulations. *Salud Pública Mexico*; 46 (6): 559-584.
35. Edson R, Terrel C, (1999) The aminoglycosides, *Mayo Clinical Proceedings*; (74): 519-528.
36. Ramirez M, Tolmasky M. (2010) Aminoglycoside modifying enzymes, *Drug Resistance Update*; (13): 151–171.
37. Kidney Disease (2012) Improving Global Outcomes (KDIGO), Acute Kidney Injury Work Group, KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, *Kidney International Supplements*; vol. 2: pp. 1–138.
38. EFSA (2010) Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies, Scientific opinion on dietary reference values for water, *European Food Safety Authority Journal*, vol. 8, pp. 1459.
39. Kirby W, Clarke J, Libke R, *et al.* (1976) Clinical pharmacology of amikacin and kanamycin, *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 134, pp. 312.
40. Mareville J, Gay J, *et al.* (2012) Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in acute myeloid leukaemia patients, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*; 44: 398–401.
41. Willmann S, Schmitt W, *et al.* (2003) A Physiologic Model for Simulating Gastrointestinal Flow and Drug Absorption in Rats, *Pharmaceutical Research*, Vol. 20, No. 11.
42. Krauss M, Tappe K, Schuppert A, *et al.* (2015) Bayesian Population Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Approach for a Physiologically Realistic Characterization of Interindividual Variability in Clinically Relevant Populations, *PLoS One*;10(10):e0139423.
43. Panomvana D, Kiatjaroensin SA, Phiboonbanakit D. (2007) Correlation of the pharmacokinetic parameters of amikacin and ceftazidime. *Clin Pharmacokinet*;46(10):859-66.
44. Zarowitz BJ, Robert S, Peterson EL. (1992) Prediction of glomerular filtration rate using aminoglycoside clearance in critically ill medical patients. *Ann Pharmacother*; 26(10):1205-10.

45. Keith T, Muir. (1980) Nonlinear least-squares regression analysis in pharmacokinetics: Application of a programmable calculator in model parameter estimation. *Computers and Biomedical Research*; 13(4): 307-316.

ANEXO I: APROBACIÓN COMITÉ DE MAGÍSTER FARMACOLOGÍA



Santiago, 22 de Junio de 2017

Sr. Ignacio Sanchez Lombardi
Alumno Magister en
Farmacologia Presente

Estimado Sr. Sanchez

Comunico a Ud. que el Proyecto de Tesis

“Monitorización de Amikacina en pacientes con Neurotopenia febril”

bajo la dirección de la Prof. Gabriela Diaz y Co-director Porf. Roberto Amador, ha sido APROBADO CON OBSERVACIONES MENORES por la Comisión Revisora integrada por los Profs. Sergio Mora, Juan Carlos Prieto, Luis Quinones y Andrés Soto

Sin embargo Ud. deberá considerar las observaciones y/o sugerencias realizadas por la comisión y presentarlas en su 1° Avance de Tesis, que deberá rendir en un plazo máximo de seis meses a contar de la fecha de esta carta, para ello deberá hacer entrega de un Informe de Avance de Tesis 15 días antes de la presentación.

Se adjuntan los Informes de la
Comisión Revisora

Saluda atentamente a usted,


DR. ENRIQUE CASTELLANOS
Subdirector de Grados Académicos



Adj. — Informes Comisión Revisora.

ECV/ear

ANEXO II: APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA SSMO



Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Comité de Ética Científico

PROTOCOLO DE APROBACIÓN DE PROYECTOS CLÍNICOS

Con fecha 09 de Enero de 2018, el CEC del S.S.M. Oriente analizó y aprobó el Proyecto de Tesis de Magister de la Universidad de Chile, titulado:

“Monitorización Individualizada de Amikacina en Pacientes con Neutropenia Febril.”,

y que conducirá como Investigador Principal **QF Ignacio Andrés Sánchez Lombardi** bajo la dirección de la **Dra. Gabriela Díaz Véliz** (Docente de la Universidad de Chile) y como Co-director el **QF Roberto Amador Carrasco** (Encargado de Farmacia Clínica y Farmacovigilancia, Medicina Interna, Hospital del Salvador); para ser llevado a cabo en el **Hospital del Salvador**, ubicado en Av. Salvador 364, Providencia, Santiago.

Se analizó y aprobó el siguiente documento del Proyecto:

- Proyecto de Investigación in extenso “Monitorización Individualizada de Amikacina en Pacientes con Neutropenia Febril.”
- Consentimiento Informado para el estudio “Monitorización Individualizada de Amikacina en Pacientes con Neutropenia Febril”, fechado por el CEC del S.S. M. Oriente el 09 de Enero de 2017.

Tomó conocimiento de:

- Autorización del Jefe del Dpto. de Calidad y Seguridad, Dr. Juan Lombardi, con v/b del Dr. Carlos Altamirano, Director del Hospital del Salvador.

Envío a usted la nómina de los miembros permanentes del CEC del S.S.M. Oriente al 09 de Enero de 2018:

Dra. Sara Chernilo S.	Broncopulmonar (Presidente)	Inst. Nacional del Tórax
Dra. M. Esther Meroni L.	Geriatra (Secretaria)	Inst. Nac. de Geriatria
Dr. Ricardo Vacarezza	Asesor en Bioética	No institucional
EU Elena Núñez M.	Coordinadora	No institucional
Dr. Carlos Rey C.	Cardiólogo	Hospital del Salvador
Dr. Rómulo Melo Monsalve	Neurocirujano	Inst. Nac. de Neurocirugía
Dr. Manuel Sedano Lorca	Gineco-Obstetra	Hospital Dr. Luis Tisné
Dr. Lientur Taha M.	Neurocirujano	Inst. Nac. de Neurocirugía
Dr. Jorge Plasser Troncoso	Cirujano- Oncólogo	Hospital del Salvador
Sra. Angélica Sotomayor	Abogado	No institucional
Sr. Hugo Gutiérrez Guerra	Miembro de la Comunidad	No institucional

Dra. María Esther Meroni Layaes
Secretaria



Santiago, 09 de Enero de 2018

ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se está invitando a participar a todos los pacientes adultos que se encuentren hospitalizados en el servicio de medicina interna en el Hospital del Salvador, y que reciban tratamiento antimicrobiano con amikacina y que tengan diagnóstico de neutropenia febril.

A continuación, se le proporcionará información y se le invitará a participar de esta investigación.

Título del proyecto: Monitorización individualizada de amikacina en pacientes con neutropenia febril.

Investigador principal: Ignacio Sánchez Lombardi, Químico Farmacéutico Clínico del servicio de medicina interna y candidato a Magister en Farmacología Universidad de Chile.

Directora proyecto de título: Dra. Gabriela Díaz Véliz, Docente Universidad de Chile

Codirector del proyecto de título: QF. Roberto Amador Carrasco, Encargado de Farmacia Clínica y Farmacovigilancia, Hospital Salvador.

Objetivo del proyecto: Determinar cuál es el esquema más adecuado para monitorizar amikacina en pacientes con neoplasias y otras patologías hematológicas, que cursan con neutropenia febril en un hospital de alta complejidad, que es centro de referencia de pacientes hematooncológicos.

Justificación del proyecto: Individualizar la antibiótico terapia con amikacina en el paciente con neutropenia febril de modo de ofrecer el mejor tratamiento y tratar de revertir su condición de gravedad.

En este caso, se monitorizará a través de niveles plasmáticos de modo de ajustar el régimen de dosificación, pero siempre dentro de la misma dosis indicada por el médico especialista, con el fin de entregar un tratamiento lo más rápido y efectivo posible, contra algún cuadro infeccioso que se manifieste, considerando la gravedad del paciente.

Beneficios del proyecto: Optimización del tratamiento con amikacina, lo que puede ayudar a prevenir reacciones adversas a medicamento.

Procedimientos del proyecto: Esta investigación, requerirá de evaluaciones diarias a través del seguimiento Farmacoterapéutico con el investigador principal, toma de muestra rutinaria y al menos una entrevista personal. Todo durante el tiempo que esté en tratamiento con amikacina.

Costos del proyecto: No tiene costos asociados

Riesgos del proyecto: Un riesgo que puede manifestarse son las reacciones de tipo alérgicas, por lo cual, al momento del ingreso a la unidad, el paciente y/o tutor debe informar al médico tratante si en el paciente existen antecedentes de alergia o hipersensibilidad para algún medicamento.

Participación voluntaria: La participación de este estudio es voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no hacerlo, los servicios que reciba en este hospital continuarán igual y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

El estudio durará 8 meses en total.

Confidencialidad: La información que en el estudio se recopile se mantendrá en manera confidencial. Y nadie salvo los investigadores tendrá acceso a esta. No será compartida ni entregada a nadie excepto la directora y codirector del presente proyecto de tesis, Dra. Gabriela Díaz Véliz y QF. Roberto Amador Carrasco y cuando corresponda, al comité evaluador, designado por la Facultad de medicina de la Universidad Chile.

Más información: Si tiene cualquier pregunta, puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio.

Investigador principal: Ignacio Sánchez Lombardi, celular de contacto: 988118130, correo electrónico: iasanche@uc.cl

Aprobación: Este estudio será aprobado por el Comité de Ética.

Comité de ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente: Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, dirección Av. Salvador 364, comuna de Providencia, Santiago, Chile, Teléfono 56-2-25753735, correo electrónico comite@cec-smoriente-adultos.cl

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

He sido invitado a participar en un estudio “Monitorización individualizada de amikacina en pacientes con neutropenia febril”.

Entiendo que participaré de un estudio de monitorización farmacocinética de amikacina. Se me ha proporcionado el nombre del investigador, el que puede ser fácilmente contactado por su nombre, número y correo de contacto.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del participante: _____

Firma del participante: _____ Fecha: _____

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo: _____

Firma del testigo: _____ Fecha: _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento del consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador: QF. Ignacio Sánchez Lombardi

Firma del investigador: _____ Fecha: _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado.

ANEXO IV: ALEATORIZACIÓN

Grupo Control: Niveles Valle				Grupo Intervenido: Niveles 12 hrs			
Nº Paciente	Fecha	Nº Paciente	Fecha	Nº Paciente	Fecha	Nº Paciente	Fecha
5	26 Abril	21	19 Julio	1	3 abril	27	17 Agosto
6	1 Mayo	22	12 Julio	2	2 Mayo	28	17 Agosto
8	9 Mayo	24	2 Agosto	3	4 Mayo	29	23 Agosto
9	9 Mayo	26	11 Agosto	4	4 Mayo	31	01 Sept
10	10 Mayo	30	23 Agosto	7	9 Mayo	34	14 Sept
11	11 Mayo	32	30 Agosto	13	13 Junio	36	5 Octubre
12	23 Mayo	33	12 Sept	14	21 Junio	39	5 Octubre
15	14 Junio	35	21 Sept	18	20 Junio	40	24 Nov
16	11 Julio	37	4 Octubre	20	27 Julio	41	22 Nov
17	20 Junio	38	3 Octubre	23	2 Agosto	42	27 Nov
19	21 Junio			25	5 Julio		

ANEXO V: DATOS DE PACIENTES

Nº Pacientes	Sexo	Edad en años	Peso en Kg	Talla en cm	IMC	Creatinina sérica	Clearance de creatinina	Días de Tratamiento	Dosis por Kg	Dosis por Kg requerida	ABC	T _{1/2}	CI Amikacina	V _d Aparente
1	M	48	78	169	27,3	0,8	103	21	12,8	19,23	347	1,79	5,76	0,19
2	M	32	110	187	35,9	0,7	151	10	7,91	16,97	198	2,91	7,57	0,29
3	F	40	64	150	28,4	0,6	85	8	15,63	19,53	373	3,67	3,36	0,28
4	M	65	50	172	16,9	0,95	30	14	20	15	197	6,85	1,90	0,55
5	F	15	40	145	19,0	0,5	102	7	10	18,75	182	1,81	4,13	0,27
6	M	49	60	160	23,4	0,6	119	15	16,67	16,67	262	1,78	7,62	0,33
7	M	59	75	178	23,7	0,76	107	9	13,33	20	233	3,00	6,43	0,37
8	M	34	76,3	170	26,4	0,63	153	18	13,1	16,38	171	2,34	7,32	0,33
9	F	65	52	155	21,6	0,63	67	19	19,23	14,4	224	3,90	3,35	0,36
10	M	15	42	160	16,4	0,55	121	31	20	17,85	262	4,78	2,86	0,47
11	M	59	92,3	182,2	27,9	0,8	107	13	16,3	16,3	285	3,94	5,26	0,32
12	M	50	82,8	167	29,7	0,58	131	38	12,08	18,12	261	3,42	5,74	0,34
13	M	32	108	187	30,9	0,73	166	20	15,94	15,94	215	2,70	6,99	0,25
14	M	40	80	170	27,7	0,68	134	18	18,75	18,75	168	3,36	8,93	0,54
15	F	71	75	160	29,3	0,5	85	8	13,33	13,33	220	2,96	4,55	0,26
16	M	51	65	169	22,8	0,68	117	13	15,39	23,08	198	2,69	7,59	0,45
17	F	21	57	165	20,9	0,7	113	28	17,54	17,54	279	2,71	3,59	0,25
18	F	37	65	160	25,4	0,46	138	7	15,38	19,23	194	1,73	7,72	0,3
19	M	24	80	183	23,9	0,8	155	8	18,75	18,75	234	2,31	6,42	0,27
20	F	46	65	160	25,4	0,79	72	29	15,39	19,23	299	3,47	4,19	0,32
21	M	32	101	187	28,9	0,8	148	25	9,9	16,83	176	2,29	8,50	0,28
22	M	58	74	172	25,0	1,1	69	19	13,51	16,89	248	3,31	5,03	0,32

Nº Pacientes	Sexo	Edad en años	Peso en Kg	Talla en cm	IMC	Creatinina sérica	Clearance de creatinina	Días de Tratamiento	Dosis por Kg	Dosis por Kg requerida	ABC	T_{1/2}	Cl Amikacina	V_d Aparente
22	M	58	74	172	25,0	1,1	69	19	13,51	16,89	248	3,31	5,03	0,32
23	F	57	56,5	153	24,1	0,6	74	22	17,7	22,1	237	3,26	5,27	0,44
24	F	62	60	160	23,4	0,5	96	33	16,67	20,83	227	2,69	5,52	0,36
25	F	46	84	170	29,1	0,3	181	27	11,91	14,88	220	1,53	11,38	0,3
26	M	22	93	181	28,4	0,85	146	36	10,75	16,13	245	3,14	6,12	0,3
27	F	24	65	160	25,4	0,46	154	8	15,39	15,39	176	2,38	7,09	0,37
28	F	17	54,4	166	19,7	0,53	137	33	18,38	22,98	155	2,53	8,08	0,54
29	M	15	42	160	16,4	0,55	121	13	23,81	23,81	205	2,13	4,87	0,36
30	M	15	61	173,5	20,3	0,6	116	13	16,39	16,39	212	3,48	4,73	0,39
31	F	21	51,6	150	22,9	0,5	122	25	9,69	14,54	254	4,48	2,95	0,37
32	M	27	91	171	31,1	0,6	174	8	20,07	20,07	159	2,96	9,45	0,44
33	F	62	54,7	163	20,6	0,6	84	11	18,28	13,71	227	4,54	3,30	0,39
34	M	22	83,5	177	26,7	0,68	174	8	11,98	17,96	143	2,86	10,52	0,52
35	F	17	63	160	24,6	0,52	150	8	15,87	19,84	208	1,97	6,01	0,27
36	M	38	81	174	26,8	0,9	109	6	12,35	15,43	268	2,54	4,66	0,21
37	M	52	70	170	24,2	0,7	115	31	14,29	17,86	189	2,76	6,63	0,38
38	F	25	73,3	168	26,0	0,7	114	22	13,64	10,23	233	4,93	3,22	0,31
39	M	51	65	169	22,8	1	79	14	15,39	15,39	234	4,93	4,27	0,35
40	M	20	92	166	33,4	0,4	189	6	13,89	20,71	146	2,44	10,30	0,39
41	M	61	49,1	173	16,4	0,6	89	11	20,37	25,46	272	4,29	4,60	0,58
42	M	53	74	165	27,2	0,8	92	14	13,51	20,27	290	2,82	4,31	0,24