

AMKdose: aplicación interactiva para la dosificación inicial de amicacina

Jonás Samuel PÉREZ-BLANCO* (1, 2), Eva María SÁEZ FERNÁNDEZ* (1, 2, 3), M Victoria CALVO (1, 2, 3), José M LANA O (1, 2), Ana MARTÍN-SUÁREZ (1, 2).

*Ambos autores contribuyen de igual manera como primer autor.

1) Departamento de ciencias farmacéuticas, Universidad de Salamanca

2) Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)

3) Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: amicacina presenta una elevada variabilidad farmacocinética tanto intra- como inter-individual junto con un estrecho margen terapéutico, que hacen necesaria la monitorización de niveles séricos para la optimización de los tratamientos (1-2). La recomendación de un régimen posológico individualizado se debe basar en datos clínicos y microbiológicos (ej. función renal, CMI). Además, no existe consenso sobre la dosis óptima inicial de amicacina en regímenes de extensión de intervalo, habiéndose propuesto desde 15 mg/kg/día hasta 25-30 mg/kg/día (3-7).

Objetivo: desarrollar una herramienta interactiva basada en un modelo farmacocinético poblacional de amicacina, previamente desarrollado en nuestro grupo, que mediante simulaciones de Montecarlo permita la optimización inicial de regímenes de dosificación, en función de las características de cada paciente y la CMI.

Materiales y métodos: Se ha implementado en R un modelo monocompartimental con eliminación de primer orden. Se ha considerado la influencia de la filtración glomerular (CKD-EPI, mL/min) y la co-medicación con vancomicina en el aclaramiento, así como de la albúmina y el peso total en el volumen de distribución. Para evaluar la eficacia del tratamiento se seleccionaron tres dianas terapéuticas: C_{max}/CMI , tiempo supra terapéutico ($T > CMI$) y AUC/CMI (8-10). Se desarrollaron tres módulos para ayudar a la selección de las dosis de amicacina según criterios PK/PD: a) *PK analysis*, b) *Dose exploration* y c) *Simulation*. Los paquetes shiny y R Markdown fueron empleados en el desarrollo de la aplicación AMKdose.

Resultados y discusión: Se ha desarrollado AMKdose una herramienta de gran utilidad en la selección de la dosis inicial de amicacina en función de las características fisiopatológicas individuales de cada paciente (sin información cinética) y criterios PKPD. El módulo *PK analysis*, una vez definido el sujeto, muestra la dosis mínima que potencialmente alcanzarán las tres dianas terapéuticas. *Dose exploration*, permite visualizar la evolución de las tres dianas terapéuticas en función del peso y albúmina de manera tanto determinística como

probabilística. Por último, *PK simulation* permite al investigador/clínico conocer la probabilidad de éxito de un régimen seleccionado para las tres diferentes dianas terapéuticas. Además, AMKdose incluye la generación de informes automáticos, así como la posibilidad de exportar los gráficos generados de manera sencilla. AMKdose es una herramienta que, aún con limitaciones (pediatría, insuficiencia renal severa), puede ser de gran utilidad tanto en la investigación como en la práctica clínica con el fin de individualizar los tratamientos con ampicilina.

Conclusiones: AMKdose constituye una potente aplicación que mediante simulaciones de Montecarlo puede resultar de gran utilidad en la optimización de las dosis iniciales de ampicilina.

Referencias:

1. Romano S et al. Influence of Clinical Diagnosis in the Population Pharmacokinetics of Amikacin in Intensive Care Unit Patients: Clinical Drug Investigation. 1998;15(5):435-44.
2. Duszynska W et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. Critical Care. 2013;17(4):R165.
3. Blackburn LM et al. First-dose pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill haematological malignancy patients. International Journal of Antimicrobial Agents. 2015;45(1):46-53
4. Cox, Z. L. et al. Effects of clinical decision support on initial dosing and monitoring of tobramycin and amikacin. American Journal of Health-System Pharmacy. 2011; 68(7), 624–632.
5. Burdet, C. et al. Population pharmacokinetics of single-dose amikacin in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia. European Journal of Clinical Pharmacology. 2015;71(1), 75–83.
6. Gálvez, R. et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. International Journal of Antimicrobial Agents. 2011; 38(2), 146–151.
7. Taccone, F. et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. Critical Care. 2011;14(2).
8. Marsot A. et al. Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies. Clinical Pharmacokinetics. 2017;56(2):127-38.
9. Roberts JA, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. The Lancet Infectious Diseases. 2014;14(6):498-509.
10. Zazo H, et al. Evaluating amikacin dosage regimens in intensive care unit patients: A pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation. International Journal of Antimicrobial Agents. 2013;42(2):155-60