



30 de agosto de 2018

CCF 4091-08-18

Doctores  
Director Médico  
Jefe de consulta externa  
Jefe de Neumología  
Comité Local de Farmacoterapia  
Jefe de Farmacia  
**Hospital San Juan de Dios**

Estimados doctores:

**Asunto: Protocolo para el tratamiento con Tobramicina inhalada de pacientes adultos portadores de Fibrosis Quística y colonizados por P. Aeruginosa**

Para lo procedente, la Secretaría Técnica le comunica lo siguiente:

El Comité Central de Farmacoterapia en la sesión 2018-27 celebrada el 01 de agosto de 2018, se avaló el protocolo para el tratamiento con tobramicina inhalada de pacientes adultos portadores de fibrosis quística colonizada o infectada por *Pseudomonas aeruginosa*, y se comunica lo siguiente:

---

## **Protocolo para el tratamiento con Tobramicina inhalada en pacientes adultos portadores de fibrosis quística y colonizados por P. aeruginosa**

La *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) es un germen Gram negativo aeróbico, que se encuentra en múltiples ambientes, tanto como extra e intrahospitalario, posee un rol importante en la morbi-mortalidad de los pacientes que sufren de Fibrosis Quística (FQ), ya que este microorganismo posee gran capacidad de mutación, adaptación y generación de resistencia antimicrobiana y su colonización de las vías respiratorias en el paciente con FQ aumenta la mortalidad, las hospitalizaciones y acelera el deterioro de la función pulmonar. La FQ posee dos morfotipos: mucoide y no mucoide.

La infección por Pa ocurre cuando la colonización inicial produce lesión en el tejido bronquial, esto se asocia a un aumento de la secreción bronquial, que en un contexto de pulmón enfermo, hace que menos oxígeno ingrese a los alveolos y que el metabolismo



bacteriano afecte al tejido pulmonar circundante al reducir los nutrientes disponibles y a los procesos inflamatorios generados por el catabolismo, autólisis y liberación de enzimas bacterianas que producen las exacerbaciones de la enfermedad.

El cambio del morfotipo de no mucóide a mucóide favorece la colonización del sistema respiratorio de los pacientes con FQ por la Pa, no obstante la colonización se refiere sólo a cuando la bacteria se identifica en el árbol respiratorio sin generar una aparente lesión, el cambio de morfotipo hace que la erradicación de la Pa sea más difícil de realizarse, además, se exagera la producción de anticuerpos, los cuales se emplean para la toma de decisiones en cuanto a prescribir esquemas antibióticos.

En este contexto se han definido varios tipos de colonización-infección con Pa en pacientes con FQ:

- **Colonización inicial:** detección de un primer cultivo positivo con Pa en el árbol bronquial sin que se presenten manifestaciones clínicas ni respuesta inmunológica.
- **Colonización intermitente:** cultivos positivos que alternan con negativos (3 cultivos separados al menos 1 mes entre ellos) en muestras consecutivas después de una colonización inicial en un periodo de 6 meses, no hay manifestaciones clínicas ni respuesta inmunológica.
- **Colonización crónica:** cultivos positivos persistentes por Pa (3 cultivos separados al menos 1 mes entre ellos) en muestras consecutivas después de una colonización inicial en un periodo de 6 meses y asociados a manifestaciones clínicas que orienten a la presencia de la infección.
- **Colonización con infección broncopulmonar:** colonización inicial o intermitente asociado a manifestaciones clínicas que orienten a la presencia de la infección.
- **Infección broncopulmonar crónica:** signos clínicos de infección o respuesta inmunológica elevada en el contexto de una colonización crónica.



## 1. Diagnóstico.

- **Cultivo de esputo.** Se sugiere que los cultivos se realicen en los pacientes con FQ con una frecuencia acorde con su tipo de colonización-infección:
  - a) **Pacientes sin evidencia de colonización** por Pa se recomienda realizar al menos 1 cultivo de esputo cada 4 meses, con el fin de documentar lo más pronto posible la colonización e iniciar tratamiento antimicrobiano de forma temprana.
  - b) **En el resto de los pacientes** realizar el cultivo de esputo siempre que se presenten exacerbaciones, así como realizar un cultivo cada 2 meses en los periodos libres de exacerbaciones.
  
- **El aspirado orofaríngeo o lavado bronquio-alveolar** se deben de reservar para los pacientes que cursan con mala evolución, que hayan deteriorado su estado clínico a pesar del tratamiento, sospecha de otras enfermedades como tuberculosis o con dificultades para recolectar la muestra para cultivo.



## 2. Esquemas de tratamiento.

Tratamiento intrahospitalario o endovenoso	Tratamiento ambulatorio. Oral y nebulizado					
	3 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas
1. Piperacilina-Tazobactam (primera línea), 2. Cefalosporina antipseudomónica (segunda línea) o 3. Carbapenémico (primera línea, en casos severos o factores de riesgo para multiresistencia, según cultivo) + ciprofloxacina oral 1000 mg c/12 horas VO.	Tobramicina nebulizada 112 mg BID.	Descanso o continuar con ciprofloxacina 1000 mg c/12 horas VO por 4 semanas en caso de afección de la función pulmonar.	Tobramicina nebulizada 112 mg BID.	Descanso o continuar con ciprofloxacina 1000 mg c/12 horas VO por 4 semanas en caso de afección de la función pulmonar	Tobramicina nebulizada 112 mg BID.	Descanso o continuar con ciprofloxacina 1000 mg c/12 horas VO por 4 semanas en caso de afección de la función pulmonar.
Azitromicina 500 mg L-M-V						

Nota: En este momento no dispone de los medios necesarios para determinar una Prueba de Sensibilidad a Antibióticos (PSA) en un patrón mucoso, por lo anterior la escogencia entre los esquemas terapéuticos dependerá de la condición clínica del paciente, (reservándose los carbapenémicos para los casos severos de forma empírica), adicionalmente no se dispone de la determinación de anticuerpos como método de diagnóstico. Se prefiere emplear la piperacilina-tazobactam de forma empírica, en pacientes con factores de riesgo para tener resistencia, esto debido a que posee un menor espectro terapéutico, con el fin de reservar la cefalosporina para otras líneas de tratamiento.



Todos los esquemas de terapia intravenosos propuestos deben estar acordes con lo dispuesto por el Comité Central de Farmacoterapia para el uso de carbapenémicos y piperacilina-tazobactam, comunicado en sesión 2017-22 a través de los oficios CCF-2757-06-17 y CCF-3644-08-17.

## 2.1 Tratamiento contra la colonización inicial.

### Características clínicas:

Paciente adulto con FQ con primera infección por Pa documentada por medio de cultivo y que puede o no tener manifestaciones clínicas, los pacientes pueden, o no tener alteraciones de las pruebas de función pulmonar.

### Esquema de tratamiento:

Como terapia de primera línea se empleará la tobramicina inhalada, 112 mg en polvo seco BID por 4 semanas, alternando con 4 semanas de descanso por un periodo mínimo de 3 meses.

Antimicrobianos **como la azitromicina** se deberán emplear en terapia combinada con la tobramicina inhalada. La dosis será de 500 mg Lunes, Miércoles y Viernes (L-M-V) durante todo el tiempo que tarde la terapia de erradicación, incluyendo los periodos de tratamiento intrahospitalario y ambulatorio.

## 2.2 Tratamiento para la colonización crónica.

### Características clínicas:

Paciente en que no es posible lograr una erradicación completa de Pa, la terapia debe orientarse a disminuir el deterioro provocado por la presencia del germen, en esta etapa los pacientes pueden tener una **función pulmonar con deterioro leve, moderado o severo**.

- **Leve:** FEV1 >70% con deterioro en caminata de 6 minutos y pérdida de peso cuantificada.



- **Moderada:** FEV1 entre 69-35% con deterioro en caminata de 6 minutos y pérdida de peso cuantificada.
- **Severa:** FEV1 <35% con deterioro en caminata de 6 minutos y pérdida de peso cuantificada.

#### **Esquema de tratamiento:**

Tobramicina inhalada 112 mg en polvo seco BID por 4 semanas, alternado con 4 semanas sin tratamiento, se utilizará en conjunto con azitromicina 500mg L-M-V VO, este esquema se debe utilizar de forma indefinida, el tratamiento debe usarse por un mínimo de 3 meses, y se suspenderá sólo si no hay beneficio clínico o presencia de efectos secundarios, la tobramicina puede utilizarse de manera intermitente, más la azitromicina es de uso continuo.

### **2.3 Tratamiento de la exacerbación aguda de pacientes con colonización inicial o crónica.**

En estos casos se debe documentar si se trata de una **exacerbación leve** (aumento de la cantidad de secreciones, limitación funcional, aumento de los niveles de anticuerpos anti-pseudomona), **moderada** (pérdida de peso, presencia o no de marcadores inflamatorios + criterios de leve) o **severa** (insuficiencia respiratoria, ataque al estado general, hemoptisis, necesidad de fisioterapia intensa o terapias de soporte + criterios de moderada). Con base en estos criterios se decidirá el tipo de intervención que se le brindará al paciente.

**Durante el período de la exacerbación no se debe suspender el tratamiento inhalado con tobramicina ni azitromicina oral, ya que estos medicamentos son de uso crónico y se emplearán intra y extra-hospitalariamente.**

- **Exacerbación leve.**

Se deben emplear antibióticos orales como la ciprofloxacina con dosis de 1000 mg cada 12 horas VO durante 4 semanas + azitromicina L-M-V, brindar un manejo ambulatorio y con control a través de la consulta externa.



- **Exacerbación moderada o severa.**

La elección de antimicrobianos por vía intravenosa suele fundamentarse en el resultado de un cultivo reciente y su PSA, así como por la condición clínica del paciente, Se recomienda el uso de dos antimicrobianos antipseudomónicos (piperacilina-tazobactam, ceftazidima o carbapenémicos en combinación con una fluoroquinolona + tratamiento crónico (tobramicina inhalada + macrólido).

El resultado del cultivo ambulatorio debe compararse con una nueva muestra tomada antes del inicio de la terapia, todas las exacerbaciones severas se deben manejar se forma intrahospitalaria, la duración del tratamiento oscila entre 2-3 semanas, con readecuación del mismo de acuerdo a la PSA, pero se puede prolongar si no se presenta mejoría con la el esquema antibiótico inicial.

#### **Esquema de tratamiento:**

##### Pacientes hospitalizados:

Según condición clínica (estabilidad vs. sepsis/shock séptico), PSA de cultivos previos y fenotipo de cepa (mucoide o no mucoide), se deberá elegir el fármaco, **la terapia de elección será Piperacilina-tazobactam** (primera línea empírica o dirigida) 4,5 g/6 horas IV, reservando la **Cefalosporina antipseudomónica** (ceftazidime 2 g c/8 h IV), como **segunda línea** para aquellos pacientes estables. **Los carbapenémicos del grupo 2** (Imipenem 500 mg c/6 h o 1 g c/6 h IV o meropenem 1 g /8 h IV o 2 g c/8 h IV) se consideran como **terapia de primera línea (empírica o dirigida) para casos resistentes de acuerdo al cultivo, fenotipos mucoides, cuadros de shock séptico o en pacientes refractarios a la con piperacilina-tazobactam/cefalosporina anti-pseudomónica.**

La terapia intravenosa se acompañará de **Ciprofloxacina** 1000mg cada 12 horas vía oral x 3 semanas, estos se emplean junto **Azitromicina** 500 mg VO L-M-V. La administración de la terapia debe ser supervisada por infectología.



#### Pacientes alérgicos a los beta-lactámicos:

Se empleará **Fluoroquinolona + Aminoglucósidos** (con Amikacina sin exceder los 15 mg/Kg/día, o con Gentamicina 5.7 mg/Kg, calculado con el peso ideal ajustado a obesidad, usándolos en dosis única diaria y midiendo dosis pico del medicamento en sangre con rangos entre 80-120mg/L, siempre con la supervisión del especialista en Infectología.

#### Pacientes con exacerbación leve y con resistencia a los antibióticos orales documentada por medio de PSA:

En este caso en particular el paciente debe ser valorado de forma individualizada, con un manejo intrahospitalario y manejo multidisciplinario con el fin de emplear la terapia que mejor se ajuste a las necesidades de cada caso en particular.

### **3. Control de la erradicación.**

El control con esputos se debe realizar cada 4 meses con el objetivo de documentar el momento en que ocurre la colonización de los pacientes con FQ, en los casos con colonización crónica se intentará realizar una supresión de la Pa, ya que su erradicación no siempre va a ser posible. Se sugiere emplear un cultivo de esputo al final del tratamiento y medición de anticuerpos, se puede emplear la medición de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) para determinar la evolución y la respuesta al tratamiento.

El objetivo principal es el control de la colonización y en la medida de lo posible, la erradicación del microorganismo causante de la infección. En los casos de colonización crónica se buscará la “**supresión crónica**” en lugar de erradicación, ya que la eliminación completa de la Pa en un paciente con patrón mucóide no siempre se puede conseguir.

El control de la erradicación no debe basarse en un único cultivo de esputo negativo una vez finalizado el tratamiento, sino debe hacerse un seguimiento microbiológico secuencial





y a largo plazo. Se recomienda además realizar un seguimiento inmunológico determinando la presencia de anticuerpos frente a este microorganismo.

Se considera “**erradicación**” cuando después del tratamiento se obtengan cultivos negativos por un período de al menos 6 meses y los anticuerpos frente a este microorganismo permanezcan negativos.

En caso de obtener un cultivo positivo después de un periodo de erradicación, se debe tipificar el nuevo organismo molecularmente para saber si es una colonización persistente no detectada o si se trata de una reinfección por una nueva cepa resistente a la terapia combinada nebulizada/oral.

#### **4. Seguimiento.**

Los pacientes con fibrosis quística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* seguirán un control rutinario con citas en consulta externa cada 4 meses en la Clínica de Fibrosis Quística, con control de esputo en cada cita + PSA del germen colonizante y se dará seguimiento con anticuerpos contra *Pseudomonas*, esto con el fin de iniciar tratamiento antes de que el paciente haga deterioro funcional o clínico, además, se incluirá en el control valoración de la función pulmonar para valorar FEV1 cada 4 meses y control cada 2 a 3 años de tomografía de tórax o en caso necesario.

En los pacientes sin colonización por *Pseudomonas* mantendrán un control rutinario cada 4 meses, con control de esputo para valorar si se aísla por primera vez la *Pseudomonas*, en cuyo caso se iniciaría la terapia antibiótica con tobramicina/azitromicina de forma temprana. Se dará seguimiento con espirometría cada 4 meses y control tomográfico cuando se considere necesario en este subgrupo de pacientes.



## Formulario para la prescripción de Tobramicina inhalada.

### PROTOCOLO PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES ADULTOS CON FIBROSIS QUISTICA TRATADOS CON TOBRAMICINA INHALADA.

Fecha: ...../...../.....

Nombre o Iniciales del paciente: \_\_\_\_\_.

Número de expediente: \_\_\_\_\_.

Edad: \_\_\_\_\_.

VARIABLES A REGISTRAR:

Edad de diagnóstico de FQ: \_\_\_\_\_.

Morfotipo de FQ: Mucoide \_\_\_\_\_ No mucoide \_\_\_\_\_.

Tipo de colonización-infección que posee el paciente:

Inicial.	Intermitente.	Crónica.	Crónica + infección broncopulmonar.	Infección broncopulmonar crónica.

Número de Hospitalizaciones previas: \_\_\_\_\_.

Fecha de último cultivo de esputo: \_\_\_\_\_, resultado \_\_\_\_\_.

Valor del FEV<sub>1</sub> más reciente: \_\_\_\_\_. Fecha \_\_\_\_\_.

OBSERVACIONES. \_\_\_\_\_.

La información recopilada debe ser enviada al Comité Local de Farmacoterapia para su consolidación y análisis



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL  
*Gerencia Médica*  
*Dirección de Farmacoepidemiología*  
COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA  
RICA

TEL: 2539-0000 EXT. 8600/8601/8604  
Fax 2539-1088/SAN JOSE, COSTA

---

Le saluda atentamente,

## COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA

Dr. Ricardo Pérez Gómez  
**Secretario Técnico**

RPG/ymm

 Archivo