



# Antibióticos: dosis de carga y ajustes en pediatría. Farmacocinética de antibióticos en UCIP

**Bas Valentina**

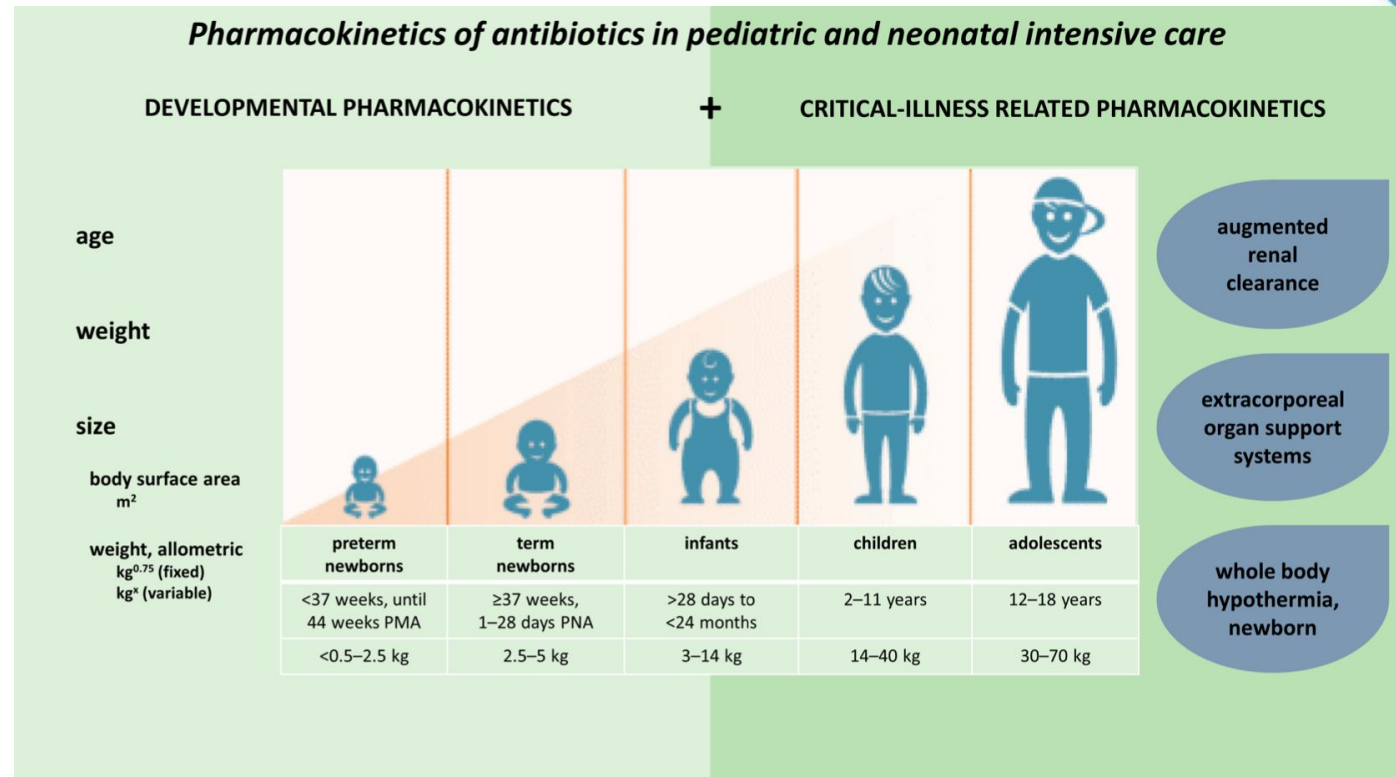
Integrante del Grupo de trabajo UCI AAFH

Farmacéutica coordinadora Terapia Intensiva Pediatría Hospital Italiano



# Introducción

**Alteraciones  
farmacocinéticas  
relacionadas con el  
desarrollo y enfermedades  
críticas en niños y recién  
nacidos.**



**La optimización de la terapia antibiótica en los pacientes en estado crítico es fundamental para evitar el fracaso clínico y reducir el riesgo de mayor resistencia antimicrobiana.**



> [Pediatrics](#). 2018 Sep;142(3):e20171849. doi: 10.1542/peds.2017-1849.

## Pediatric Antibacterial and Antifungal Trials From 2007 to 2017

Joshua T Thaden <sup>1</sup>, Karen Chiswell <sup>2</sup>, Ian Jaffe <sup>1</sup>, Stephen P Bergin <sup>3</sup>, William E Yang <sup>4</sup>, Andrew Romaine <sup>2</sup>, Jamie Roberts <sup>5</sup>, Sumathi Nambiar <sup>6</sup>, John Farley <sup>6</sup>, Daniel K Benjamin Jr <sup>2</sup>, P Brian Smith <sup>2</sup>, Ephraim L Tsalik <sup>7</sup>

Affiliations + expand

PMID: 30158197 DOI: [10.1542/peds.2017-1849](#)

Rara vez se realizan ensayos de antibióticos pediátricos debido a consideraciones éticas, prácticas y económicas

Aunque la mayoría de los ensayos de fármacos antibacterianos y/o antifúngicos pediátricos se realizaron bajo BPCA y/o PREA, el número total fue bajo. **Se necesita un mayor esfuerzo para estimular tales ensayos.**

Clinicaltrials.gov entre octubre de 2007 y septiembre de 2017

**Menos del 1 %** de todos los ensayos pediátricos (122/17.495) fueron ensayos financiados por la industria o el gobierno de los EE. UU. que investigaron fármacos antibacterianos y antimicóticos sistémicos

La prescripción fuera de etiqueta (dosis, indicación, formulación) es muy común



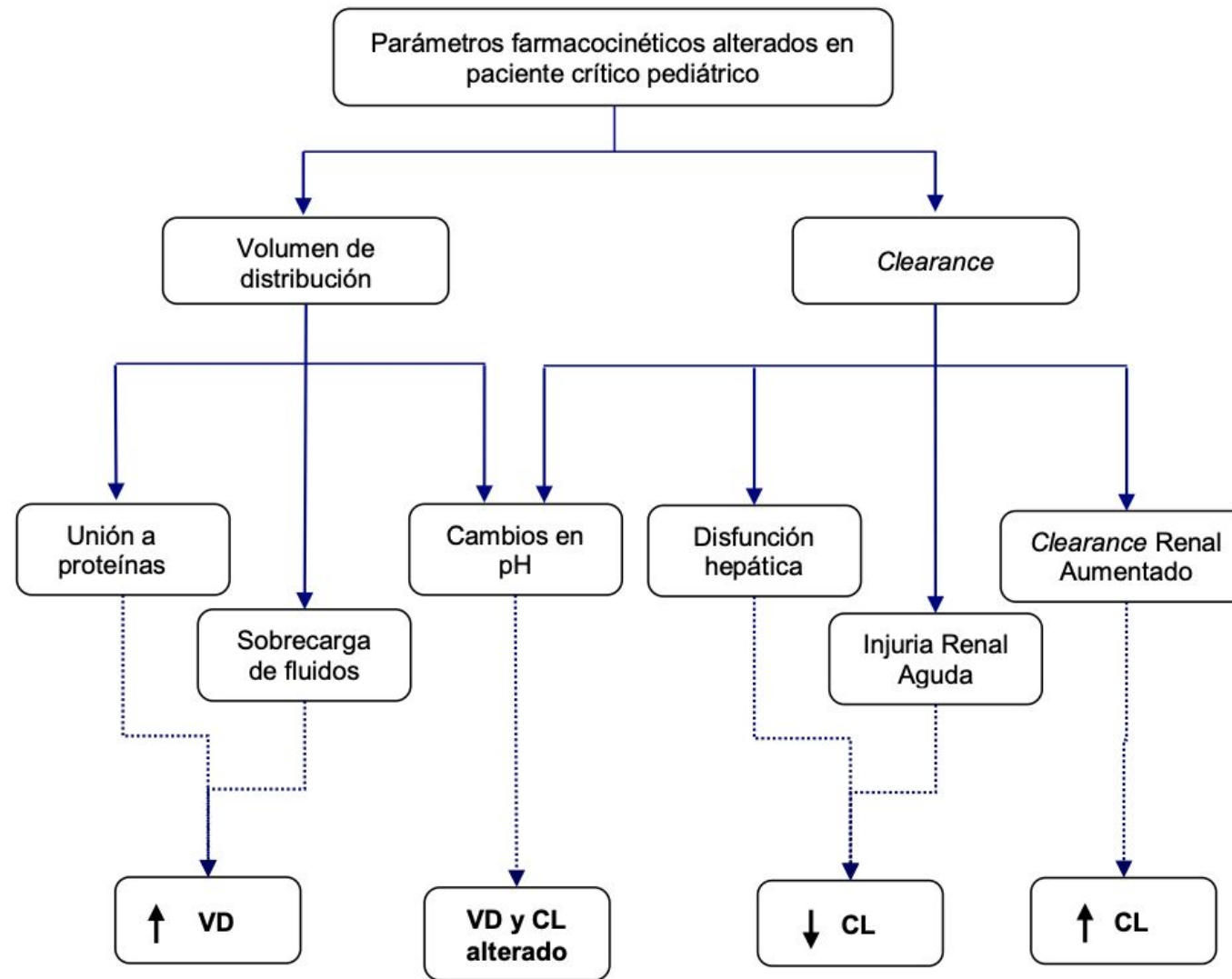
El comportamiento  
farmacocinético varía  
a lo largo de las  
distintas edades  
pediátricas.

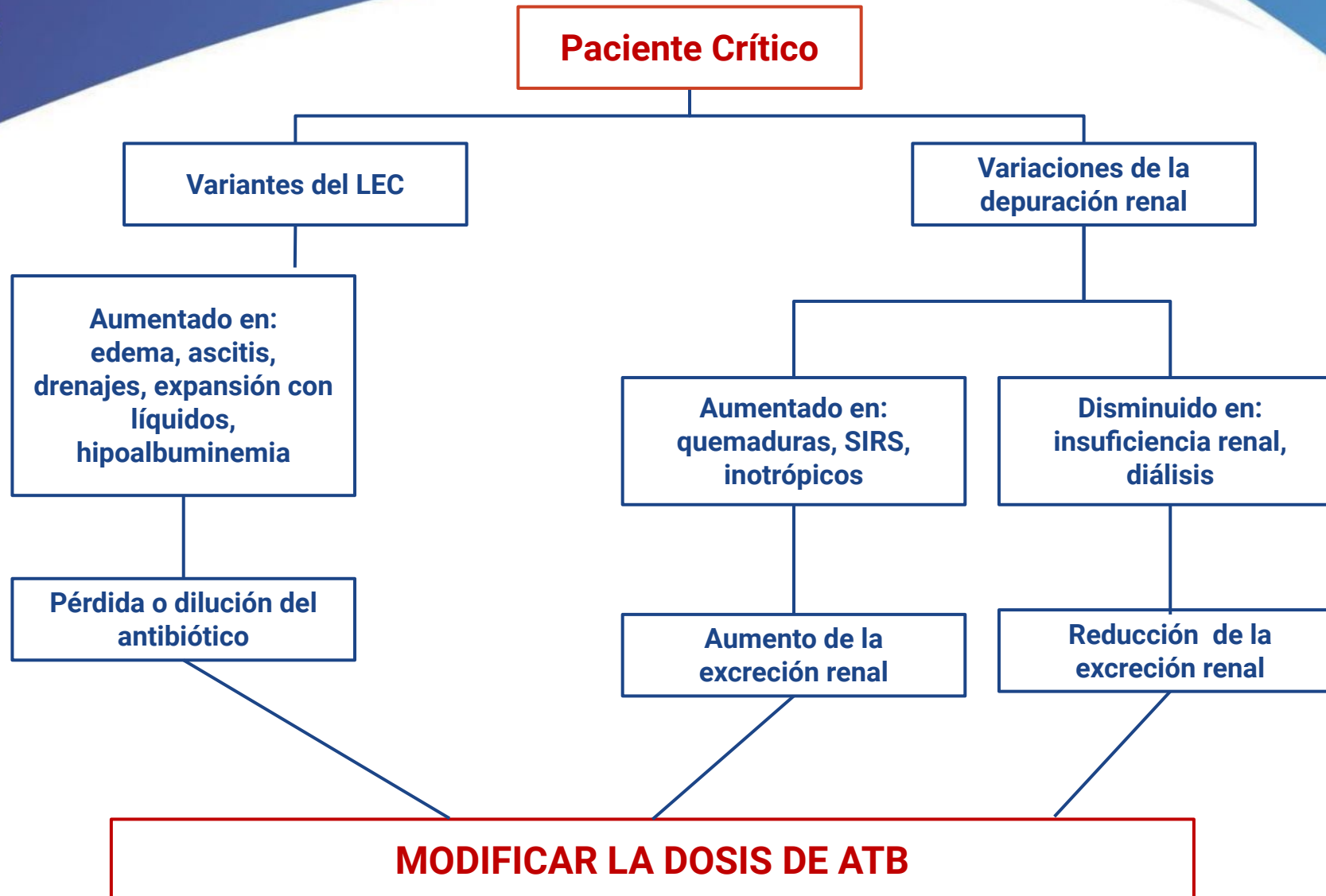


<b>Absorción</b>	<b>Alterada.</b> <u>Neonatos tienen mayor tiempo de vaciamiento gástrico,</u> pH neutral hasta los 10 días, motilidad y peristaltismo disminuido y mucosas más permeables. Tiempo de vaciamiento gástrico y pH se regulan durante infancia. En niños, motilidad y peristaltismo están aumentados.
<b>Distribución</b>	<b>Aumentada.</b> <u>Contenido de agua y grasa corporal es mayor al nacer,</u> va disminuyendo gradualmente hasta llegar a adolescencia. Síntesis y afinidad de unión a proteínas plasmáticas está disminuida hasta los primeros meses de vida, mientras que las membranas son más permeables en neonatos.
<b>Metabolización</b>	<b>Alterada.</b> <u>Actividad de CYP450 es inmadura en neonatos,</u> disminuyendo la metabolización por reacciones de fase I, mientras que en niños existe un aumento la actividad del CYP450 y flujo sanguíneo hepático. Glucuronidación disminuida hasta los 2 – 4 años.
<b>Excreción</b>	<b>Alterada.</b> Nefrogénesis y <u>capacidad de filtración glomerular se regulan cerca del año de vida,</u> disminuyendo la capacidad de excreción renal en infantes. Al contrario, en niños la superficie de filtración es mayor aumentando la excreción de fármacos por vía renal y el pH urinario es más ácido, aumentado la reabsorción de ácidos débiles.



**PACIENTE  
CRÍTICO  
PEDIÁTRICO**







# Ajuste de dosis

Dosis de los adultos por peso corporal  
(es decir, mg / kg)



Suponiendo una relación lineal  
entre el peso y la dosis.

Dosis basado en la edad:  
Recién nacidos prematuros, recién nacidos a  
término, bebés, niños pequeños, niños y  
adolescentes



No tiene en cuenta cambios  
debidos al crecimiento del  
desarrollo que se producen  
dentro de cada grupo de edad.



Semana de Congresos  
y Jornadas Nacionales

2023

Sociedad Argentina  
de Pediatría



Por una niñez y  
adolescencia sanas,  
en un mundo mejor

La falta de estudios farmacológicos pediátricos adecuados expone a los niños a **eventos adversos** inesperados o severos cuando los medicamentos se usan con información limitada.

---





## TRATAMIENTO DE UNA INFECCIÓN

**ANTES:** Bastaba con saber si el microorganismo causal era sensible o no a los antibacterianos (ATB) que pudieran utilizarse para el tratamiento.

“Lograr un acercamiento más íntimo a la interrelación bacteria –atb relacionando concentraciones de dicho antibiótico alcanzadas en el ser humano (pK) con la acción sobre la bacteria (pD)” (Casellas J.M)



Surgimiento de índices  
farmacocinéticos - farmacodinámicos  
(pK-pD)



Semana de Congresos  
y Jornadas Nacionales  
2023

Sociedad Argentina  
de Pediatría



Por una niñez y  
adolescencia sanas,  
en un mundo mejor



Free Access

## What is the right dose for children?

Massimo Cella, Catherijne Knibbe, Meindert Danhof, Oscar Della Pasqua

First published: 14 September 2010 | <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03591.x> | Citations: 103

> [Pediatr Infect Dis J.](#) 2021 Jun 1;40(6):556-562. doi: 10.1097/INF.0000000000003058.

## Pediatric Antibiotic Stewardship: Optimization of Vancomycin Therapy Based on Individual Pharmacokinetics

Katharina Kreitmeyr<sup>1 2 3 4</sup>, Alenka Pecar<sup>1 3 4</sup>, Rafael Mikolajczyk<sup>5 6</sup>, Ulrich von Both<sup>1 2</sup>, Johannes Huebner<sup>1 3</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33956756 DOI: 10.1097/INF.0000000000003058



> [Vopr Okhr Materin Det.](#) 1975 Oct;20(10):9-12.

## [Utilization of mathematical modeling of the pharmacokinetics for working out the optimal regimens of antibiotic administration in pediatric practice]

[Article in Russian]

V N Solov'ev, S Iu Kaganov, A A Firsov, G F Pankova

PMID: 1198981

Juan Pablo Horcajada

Aplicabilidad de los parámetros PK/PD de los antimicrobianos en el tratamiento de infecciones complejas y resistencias extremas



Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona  
Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona



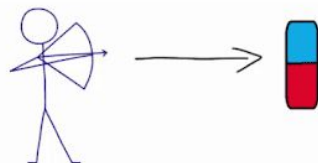
Las estrategias de tratamiento antimicrobiano basadas en los índices pK/pD están diseñadas para mantener **una concentración útil y durante un tiempo adecuado en el foco infeccioso,** maximizando de esa manera la acción bactericida.



# Farmacocinética / Farmacodinamia

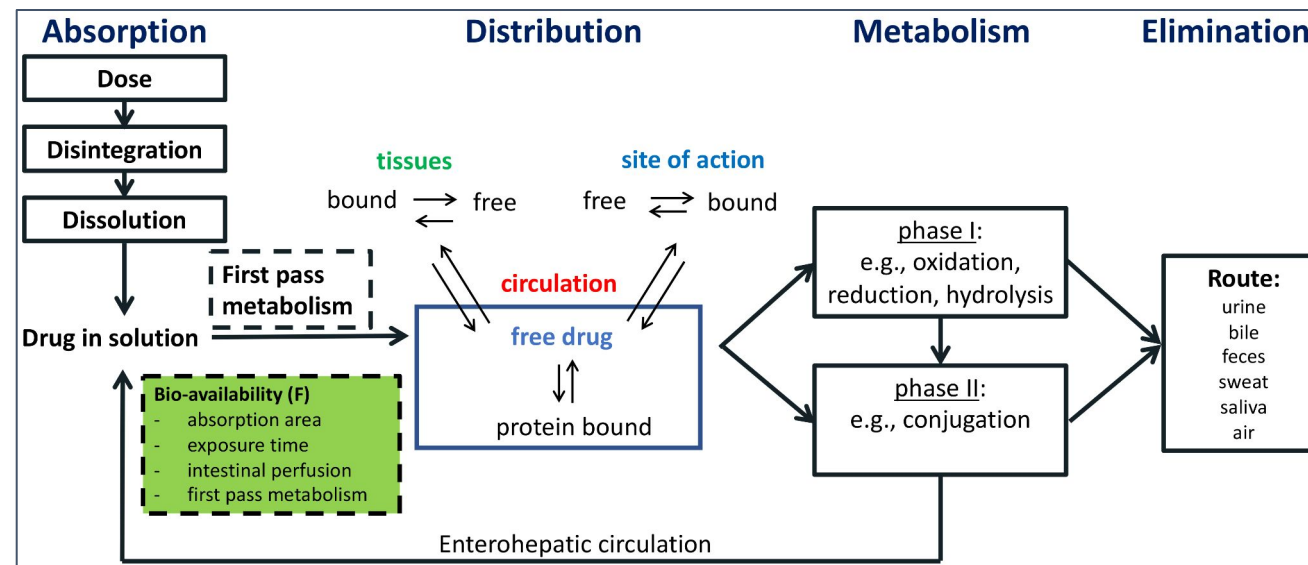
## Farmacocinética

Efectos del organismo sobre el fármaco.



## Farmacodinamia

Efectos del fármaco sobre el organismo.



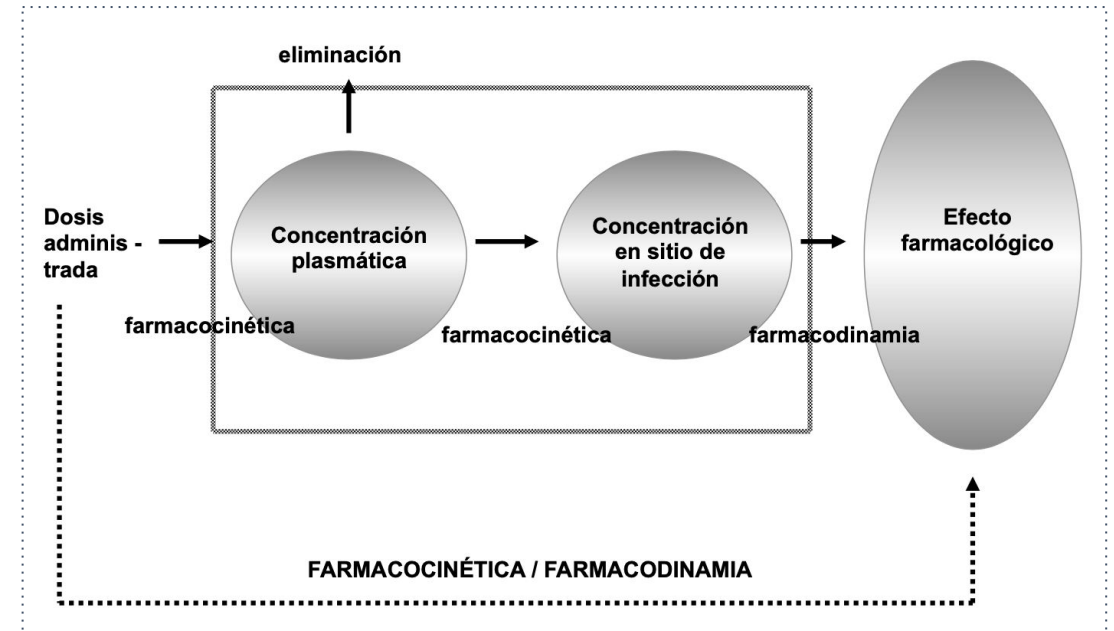
El conocimiento de los parámetros PK/PD es de vital importancia para asegurar la eficacia del tratamiento.



# Farmacocinética

Los parámetros FC incluyen:

- Volumen de distribución del fármaco ( $V_d$ )
- Depuración de la sustancia
- Vida media ( $V_{1/2}$ )
- La mayor concentración pico sérica alcanzada por una sola dosis ( $C_{máx}$ )
- La menor concentración del agente durante un período ( $C_{min}$ )
- El tamaño del área bajo la curva concentración-tiempo (ABCCT)



**Estos factores se pueden usar para determinar si se está administrando concentraciones adecuadas del antibiótico que le permita alcanzar en forma eficaz el sitio o tejido infectado donde debe actuar**



## Farmacocinética del desarrollo, aplicada a los antibióticos

ABSORCIÓN



BIODISPONIBILIDAD

Oral antibiotics for neonatal infections: a systematic review and meta-analysis

[Fleur M Keij](#),<sup>1,2</sup> [René F Kornelisse](#),<sup>1</sup> [Nico G Hartwig](#),<sup>2</sup> [Irwin K M Reiss](#),<sup>1</sup> [Karel Allegaert](#),<sup>1,3</sup> and [Gerdien A Tramper-Stranders](#)<sup>1,2</sup>

[▶ Author information](#) [▶ Article notes](#) [▶ Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Variabilidad gastrointestinal.

Cambios en el desarrollo (pH gástrico, vaciado gástrico, composición del líquido gástrico, tiempo de tránsito intestinal y colónico, metabolismo de primer paso, función pancreática)

**Antimicrobianos ácido-lábiles**  
(bencilpenicilina, ampicilina, amoxicilina y eritromicina) se inactivarán en un pH intragástrico

má↓alto

Alcanzará una mayor biodisponibilidad en recién nacidos y bebés.



## DISTRIBUCIÓN

- ↑ Agua extracelular y corporal total
- ↑ Volúmenes de distribución
- ↓ Concentraciones de ATB solubles en agua

Aumenta el Vd de los medicamentos hidrofílicos, como los aminoglucósidos y los glicopéptidos.

Hidrofílicos	Lipofílicos
Vd bajo	Vd alto
Mala difusión pasiva	Buena difusión pasiva
Inactivo contra patógenos intracelulares	Activo contra patógenos intracelulares
Eliminación renal	Eliminación por metabolismo hepático

Hidrofílicos	Lipofílicos
Beta-lactámicos	Fluorquinolonas
Glicopéptidos	Macrólidos
Aminoglucósidos	Tetraciclinas
Colistina	Linezolid/Tedizolid

Age	Total Body Water/Weight %	Extracellular Water/Weight %	Intracellular Water/Weight %	Plasma Albumin g/L	Plasma Total Protein d/L
Preterm, 2 kg	82	44	34	26	40
Term, at birth	78	40	32	28	43
7-30 days	74	32	43	29	53
1-3 months	73	30	42	29	54
3-6 months	70	30	42	29	54
6-12 months	60	27	35	29	54
1-3 year	58-63	27-21	38-34	31	59
>3-6 year	62	21	46	31	62
>6-18 year	61-57	22-18	43-42	32	59
Adult	59	19	40	40	63



## ELIMINACIÓN

ATB



EXCRECIÓN RENAL



Tasa de filtración glomerular (TFG)



Actividades tubulares renales  
(secreción, reabsorción)

**Aclaramiento renal aumentado también es muy frecuente en niños críticos de 1 mes a 15 años de edad.**



Estudios que demuestran la exposición subterapéutica a antibióticos con aclaramiento renal predominante en pacientes pediátricos con ARC

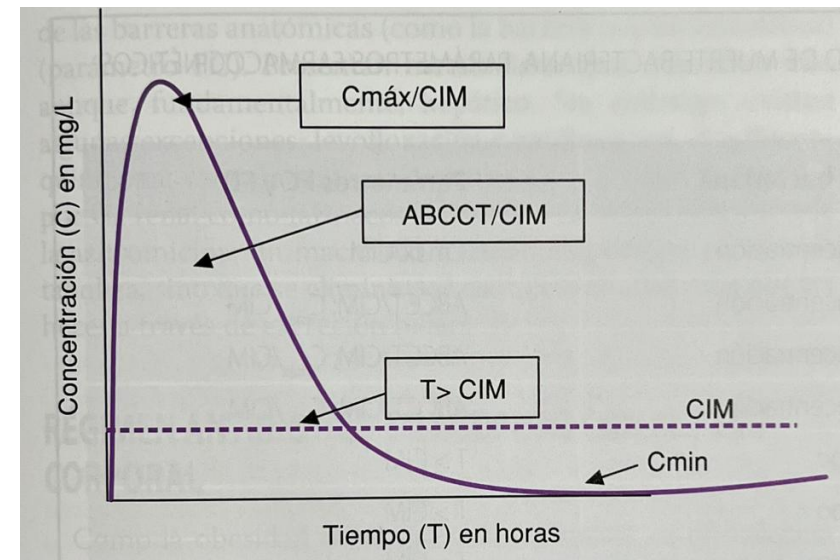




# Farmacodinamia

En el caso de los antimicrobianos, los parámetros PD relacionan la capacidad de los fármacos para matar o inhibir el crecimiento del microorganismo causante de la infección.

- El tiempo durante el cual la concentración sérica del fármaco permanece por encima de la CIM del patógeno durante el período de una dosis ( **$T > CIM$** ).
- La relación de la C máx con la CIM ( **$C_{max} / CIM$** ).
- La relación del ABCCT con la CIM durante un período de 24h ( **$ABCCT\ 24 / CIM$** ).



La farmacodinamia de los ATB, relaciona la actividad bactericida y bacteriostática sobre los agentes patógenos que afectan al organismo.



# Actividad de los ATB según su efecto

## Efecto concentración dependientes

- Aminoglucósidos
- Fluoroquinolonas
- Metronidazol
- Colistin

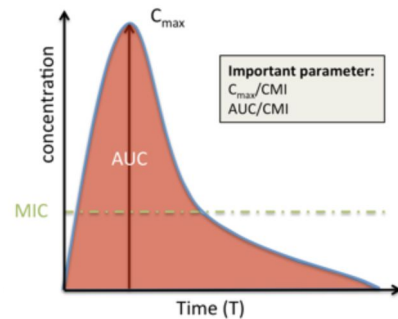
Clave: Alcanzar la máxima concentración posible en el sitio de la infección

## Efecto tiempo dependiente

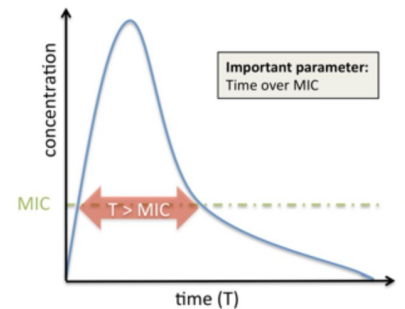
- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Carbapenémicos
- Macrólidos
- Linezolid
- Vancomicina

Clave: optimizar la duración de la exposición de la bacteria al ATM

Concentration dependent antibiotics  
(eg aminoglycosides)



Time dependent antibiotics  
(eg  $\beta$ -lactams)



Antibiótico	Patrón de actividad bactericida	Medida FC/FD
Aminoglucósidos	Concentración-dependiente	ABC <sub>0-24</sub> /CIM; Cmax/CIM
Metronidazol	Concentración-dependiente	ABC <sub>0-24</sub> /CIM; Cmax/CIM
Quinolonas	Concentración-dependiente	ABC <sub>0-24</sub> /CIM; Cmax/CIM
Colistina <sup>1</sup>	Concentración-dependiente	ABC <sub>0-24</sub> /CIM; Cmax/CIM
Penicilinas	Tiempo-dependiente	T > CIM
Cefalosporinas	Tiempo-dependiente	T > CIM
Carbapenems	Tiempo-dependiente	T > CIM
Monobactams	Tiempo-dependiente	T > CIM
Clindamicina	Tiempo-dependiente	T > CIM
Vancomicina	Tiempo-dependiente	ABC <sub>0-24</sub> /CIM
Claritromicina	Tiempo-dependiente	ABC <sub>0-24</sub> /CIM
Claritromicina	Tiempo-dependiente	ABC <sub>0-24</sub> /CIM
Azitromicina	Tiempo-dependiente	ABC <sub>0-24</sub> /CIM
Linezolid	Tiempo-dependiente	ABC <sub>0-24</sub> /CIM
Tigeciclina	Tiempo-dependiente	ABC <sub>0-24</sub> /CIM



## Índices Farmacocinéticos - Farmacodinámicos más utilizados.

ÍNDICE	DESCRIPCIÓN	UTILIDAD	EJEMPLOS
C <sub>max</sub> /CIM	Relaciona la concentración máxima que logra el antibiótico en el suero con la CIM de la bacteria infectante	Se lo considera un buen índice para antibióticos concentración dependientes	C <sub>max</sub> /CIM > 8-10 predice éxito terapéutico con <u>aminoglucósidos</u>
%T>CIM	Es el porcentaje del tiempo entre dosis en que la concentración sérica del antibiótico es superior a la CIM del microorganismo	Parámetro más útil para aquellos antibióticos considerados tiempo dependientes	%T>CIM > 40% predice éxito terapéutico para <u>penicilinas</u> frente a <i>Streptococcus pneumoniae</i>
AUC <sub>c-t</sub> /CIM	Es la relación entre el área bajo la curva de concentración del antibiótico en el tiempo (24 hs) y la CIM de la bacteria	A este parámetro se lo considera útil tanto para antibióticos concentración dependientes como para aquellos con propiedades intermedias entre tiempo- y concentración-dependientes (ej: azitromicina)	AUC <sub>c-t</sub> /CIM > 125 predice éxito terapéutico con <u>quinolonas</u>

Evaluar esquemas terapéuticos.

Avalar cambios en formas de dosificación

Posibilidad de infusión continua del ATB

Determinar o modificar puntos de corte de sensibilidad / resistencia en las pruebas de sensibilidad a los ATB.

Seleccionar mejor droga para el tratamiento de una infección.

Evaluar el esquema terapéutico en pacientes individuales.

Evaluar riesgo de selección de mutantes resistentes.



# DOSIS DE CARGA

**Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists**

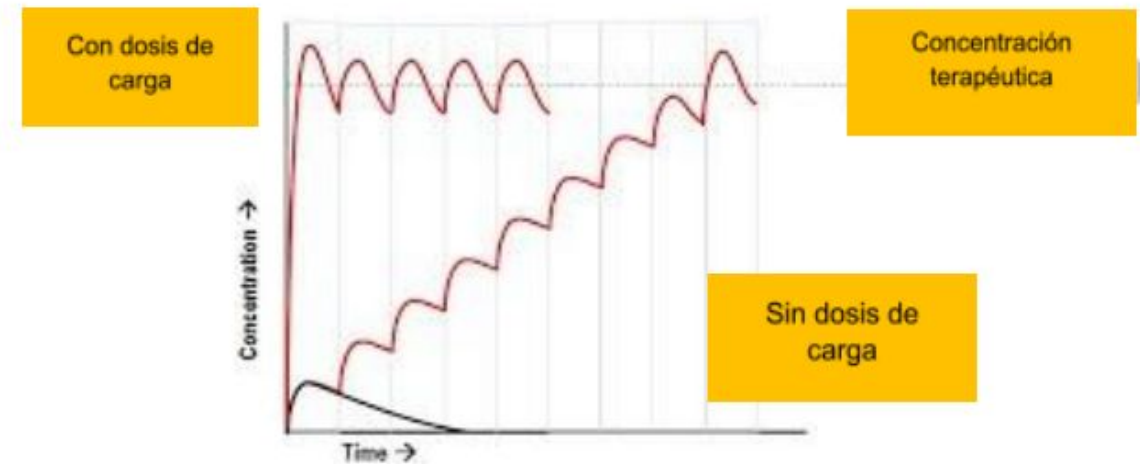
Michael J Rybak<sup>1</sup>, Ben M Lomaestro, John C Rotschafer, Robert C Moellering, Willam A Craig, Marianne Billeter, Joseph R Dalovisio, Donald P Levine

## ADULTOS:

PK/PD:

**EFICACIA:** ABC/CIM = 400

**VALLE:** 10-20 mg/L // 15-20 mg/L



**Las dosis de carga no se ajustan a la función renal**



## ¿Qué pasa en pediatría?

¿El metabolismo de la droga, es igual al de adultos?

- Edad, peso
- Índice de masa corporal
- Enfermedad de base.
- Uso concomitante de otras drogas.

Cambios en el volumen de distribución, la unión a proteínas, la biodisponibilidad y el tiempo de vida media de la **vancomicina**

¿Dosis altas son seguras?





# Dosis de carga SI dosis de carga NO



## DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN:

De manera general en niños y adolescentes: 45-60 mg/kg/día, divididos cada 6-8 h. Se han de monitorizar las concentraciones plasmáticas. Dosis máximas de inicio: 60 mg/kg/día. En algunos casos, de manera guiada por monitorización plasmática, podrá ser necesario aumentar hasta máximo 80 mg/kg/día (sin sobrepasar 20 mg/kg/dosis y monitorizando niveles adecuadamente).

Niños: 10 mg/kg cada 6 h (40 mg/kg /día) La dosis total no debe exceder los 4 g al día.

- En infecciones graves o gérmenes con MIC=1 µg/ml: 15-20 mg/kg/dosis cada 6-8 horas, con estrecha vigilancia de las concentraciones plasmáticas asegurando un buen estado de hidratación.

**Dosis general, infección susceptible:** bebés, niños y adolescentes: IV: Inicial: 45 a 60 mg/kg/día divididos cada 6 a 8 horas; la dosis y la frecuencia deben individualizarse en función de las concentraciones séricas

## Infección por SARM, grave; tratamiento:

**Nota:** Las dosis deben ajustarse en función de las concentraciones séricas específicas del paciente a un AUC<sub>24</sub> objetivo de 400 mg•hora/L, pero potencialmente hasta 600 mg•hora/L, según los datos de adultos. En pacientes pediátricos, se ha asociado un AUC<sub>24</sub> de ≥400 mg•hora/L con concentraciones mínimas de 7 a 10 mg/L, aunque las concentraciones mínimas no predicen claramente el AUC a nivel individual y no se recomienda la monitorización solo de la depresión (Ref). Algunos estudios han indicado que las dosis en el extremo inferior del rango (es decir, 60 mg/kg/día divididos cada 6 horas) alcanzarán el AUC<sub>24</sub> objetivo en la mayoría de los niños (Ref). Para minimizar el riesgo de lesión renal aguda, mantenga el AUC<sub>24</sub> <800 mg•hora/L y un mínimo <15 mg/L. Para los pacientes obesos, comience con una dosis de carga única de 20 mg/kg (basada en el peso corporal total), luego comience la dosis de mantenimiento (Ref).

Bebés ≥3 meses y niños <12 años: IV: Inicial: 60 a 80 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 horas; dosis diaria máxima inicial: 3.600 mg/día.

Niños ≥12 años y adolescentes: IV: Inicial: 60 a 70 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 a 8 horas; dosis diaria máxima inicial: 3.600 mg/día.

¿Dosis altas son seguras?

## PEDIATRIC DOSE

- Age > 28 days
- Target AUC<sub>24</sub> serum levels of 400-600 µg/mL x hr
- IV Dosing
  - 60- 80 mg/kg IV divided 3-4 times a day to achieve preferred target AUC<sub>24</sub> 400-600 µg/mL x hr (see [vancomycin AUC dosing calculator](#)); alternative is trough of 10-15 µg/mL but AUC targeting is preferred.
  - Note: traditional dosing of 45-60 mg/kg/day frequently does not achieve target AUC in term infants and older children with normal renal function. Use of AUC<sub>24</sub> closer to 400 µg/mL adequate for most non-CNS infections. [Clin Infect Dis](#) Jul 13 2020





## Dosing: Neonatal (Vancomycin)

El régimen “estándar” se asoció con una eficacia similar o mejor y menos ototoxicidad en comparación con el régimen “optimizado”.

Sin embargo, un modelo farmacocinético mostró que este régimen estándar era *menos probable* alcanzar el objetivo farmacodinámico ( $AUC_{24} \geq 400$  mg•hora/L).

Edad posmenstrual	dosis
<29 semanas	15 mg/kg/dosis cada 24 horas
29 a 35 semanas	15 mg/kg/dosis cada 12 horas
>35 semanas	15 mg/kg/dosis cada 8 horas

El régimen “optimizado” se asoció con más ototoxicidad y una eficacia similar o peor.

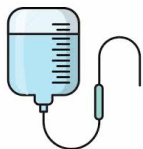
Un modelo farmacocinético mostró que este régimen es *más probable* alcanzar el objetivo farmacodinámico ( $AUC_{24} \geq 400$  mg•hora/L).

Edad posmenstrual	Dosis de carga	dosis
<29 semanas	25 mg/kg	15 mg/kg/dosis cada 12 horas
29 a 35 semanas	25 mg/kg	15 mg/kg/dosis cada 12 horas
>35 semanas	25 mg/kg	15 mg/kg/dosis cada 8 horas



## Infusiones prolongadas

Varios factores deben ser considerados para garantizar valores de  $T > CIM$  de 40 a 60%: el patógeno, el sitio de infección, el antibiótico, y el tipo de infusión.



### MEROPENEM

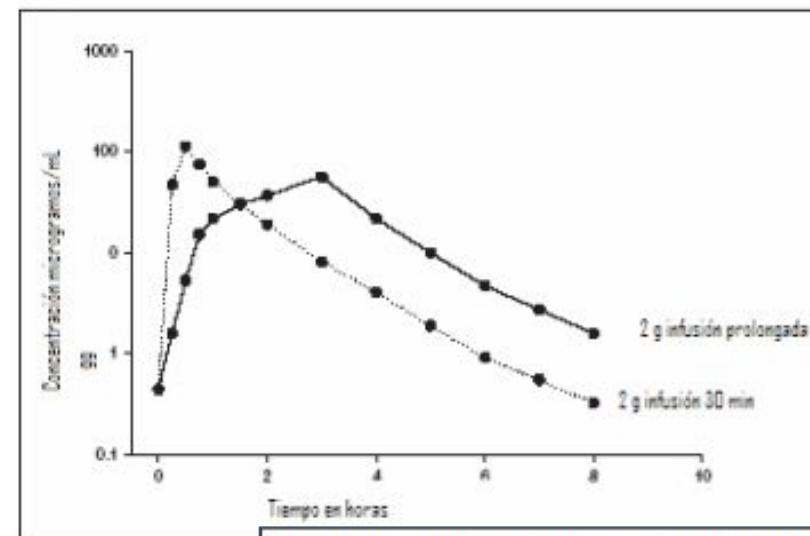
Tiempo-dependiente

38 neonatos (23 a pretérmino, 15 a término):

- Diversas dosis (20 y 40 mg/kg),
- Los intervalos de dosificación (8 y 12 horas)
- Los tiempos de infusión (0,5 y 4 horas)

Objetivo en esta era alcanzar el 40% de  $T > CIM$

**Tanto en niños prematuros como a término, la utilización de IP de 4 horas (40 mg/kg) fue más efectiva**



**Fig 5.** Meropenem Perfil tiempo-concentración simulado de 2 g de Meropenem administrado como infusión tradicional de 30 min y como una infusión prolongada de 3 hs. La administración como una infusión prolongada incrementará el %  $T > CIM$ .





- ✓ Los niños tienen un metabolismo diferente al de los adultos.
  - ✓ Presentan diferencias en farmacocinética (ADME)
- ✓ La Pk de la mayoría de los antibióticos se altera significativamente durante la enfermedad crítica en los niños.
- ✓ Los niños tienen diferencias farmacodinámicas con los adultos:
  - Enfermedades diferentes
  - Respuestas diferentes
  - Eventos adversos diferentes



## Comentarios Finales

- ⇒ El tratamiento antibiótico de pacientes en estado crítico es cada vez más desafiante.
- ⇒ Una comprensión profunda de la farmacocinética del desarrollo es fundamental para una dosificación adecuada en los niños.
- ⇒ El monitoreo de la terapia antimicrobiana a través de los niveles plasmáticos permite determinar la dosis óptima de antimicrobianos, abordaje fundamental en pediatría.
- ⇒ Se necesitan con urgencia más estudios farmacocinéticos de antimicrobianos en niños para optimizar la dosis y, por lo tanto, alcanzar los objetivos de PK/PD y combatir la resistencia antimicrobiana.

**La resistencia a los antibióticos requiere un trabajo en conjunto: médicos, farmacéuticos, enfermeros.**



 GRUPO UCC AAFH

## Grupo de Farmacéuticos en

# CUIDADOS CRÍTICOS



### Documentos

 Documento PDF

Guía para farmacéuticos ante faltantes de sedantes, analgésicos y relajantes musculares durante la pandemia de COVID-19

Descarga Pdf

 Documento PDF

Modelo de Practica Profesional del Farmacéutico en UCC

Descarga Pdf

 Documento PDF

Antibioticoterapia - Validación farmacéutica en unidades de cuidados intensivos

Descarga Pdf



# Muchas Gracias

**Bas Valentina**

**Mail: [valentina.bas@hospitalitaliano.org.ar](mailto:valentina.bas@hospitalitaliano.org.ar)**