

TALLER 10: GT AFINF + PKGEN + PEDIATRÍA



CASOS CLÍNICOS DE MONITORIZACIÓN PK/PD: BETALACTÁMICOS Y VANCOMICINA EN PACIENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO

Sonia García García

*Farmacéutica, Unidad de farmacocinética y farmacogenética
Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus*

CASOS CLÍNICOS DE MONITORIZACIÓN PK/PD: **BETALACTÁMICOS** Y VANCOMICINA EN PACIENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO

Unidad de cuidados intensivos (UCI)

Varón, 6 meses. Miocardiopatía dilatada, pendiente de Tx cardíaco.
Peso: 7,7 kg.



Día 0

Dispositivo de asistencia ventricular

Empeoramiento clínico y aumento de RFA
Inicio: **Meropenem 30mg/kg/6h**, infusión intermitente.
Extracción de Hemocultivo: negativo.
RFA en descenso.

Día 10

Shock Séptico. Extracción de Hemocultivo: pendiente.

Solicitud de **concentraciones de Meropenem**

Resultado C_{predosis} total: **1,12 $\mu\text{g/ml}$.**



Para una mejor interpretación...

Características fisiopatológicas diferenciales que implican un comportamiento PK diferente.

Neonatos (<1mes)

Lactantes (1-24 meses)

Preescolares (2-5 años)

Escolares (6-12 años)

Adolescentes (12-18 años)

Características fisiopatológicas diferenciales que implican un comportamiento PK diferente.

Neonatos (<1mes)

Lactantes (1-24 meses)

Preescolares (2-5 años)

Escolares (6-12 años)

Adolescentes (12-18 años)

Distribución

↑ % agua corporal en edad pediátrica

↑ Vd fármacos hidrófilos

↓ % unión a proteínas plasmáticas

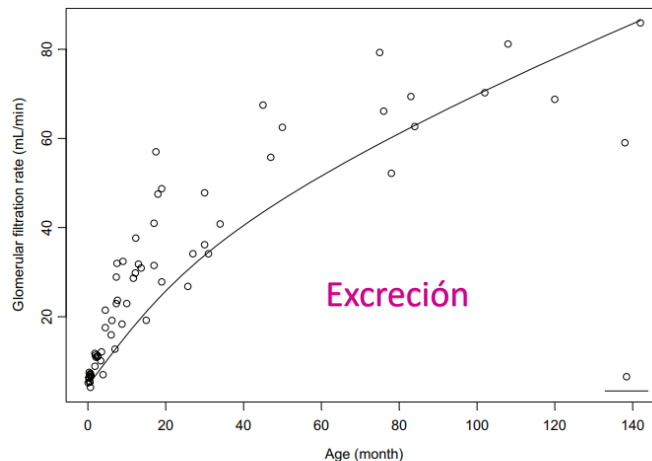
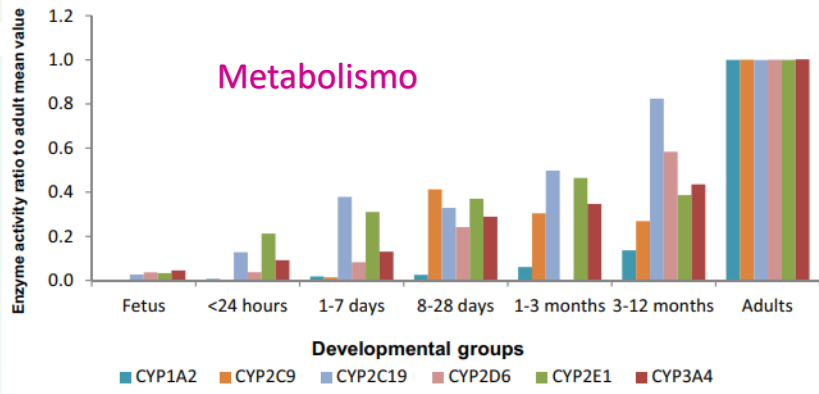
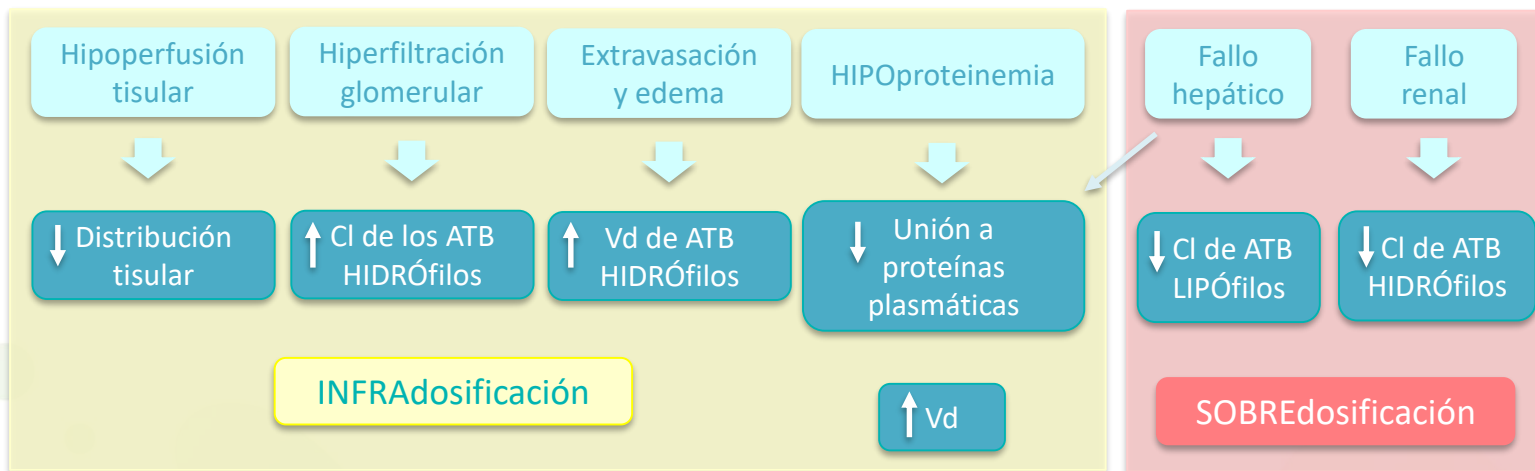


Figure 2. Developmental changes of renal glomerular filtration rate (GFR) measured by mannitol clearance. (Data adapted from Ref. ^{71,72}).

Paciente crítico pediátrico: alteraciones en la PK de los ATB



Terapias de Soporte
Orgánico Extracorpóreo

ECMO
Asistencia
VENTRICULAR
TRS

Vd – Cl de fármacos
HIDRÓfilos

Secuestro de
fármacos LIPÓfilos

INFRAdosificación

Terapias de Soporte Orgánico Extracorpóreo: ECMO, Asistencia VENTRICULAR.

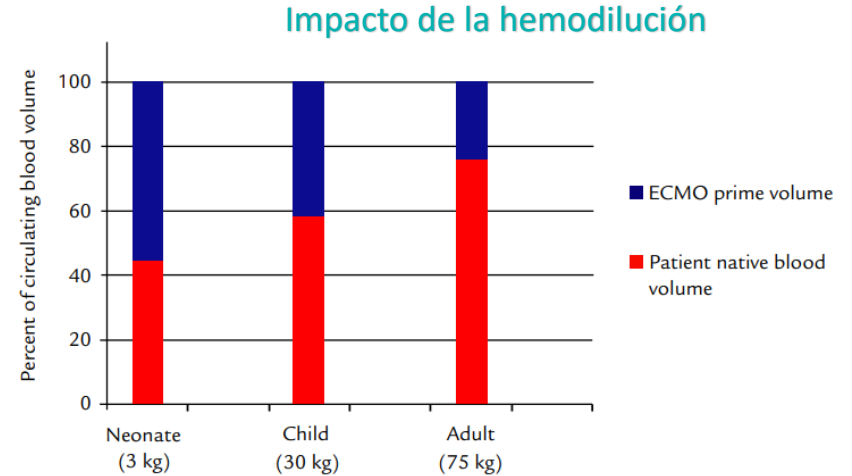
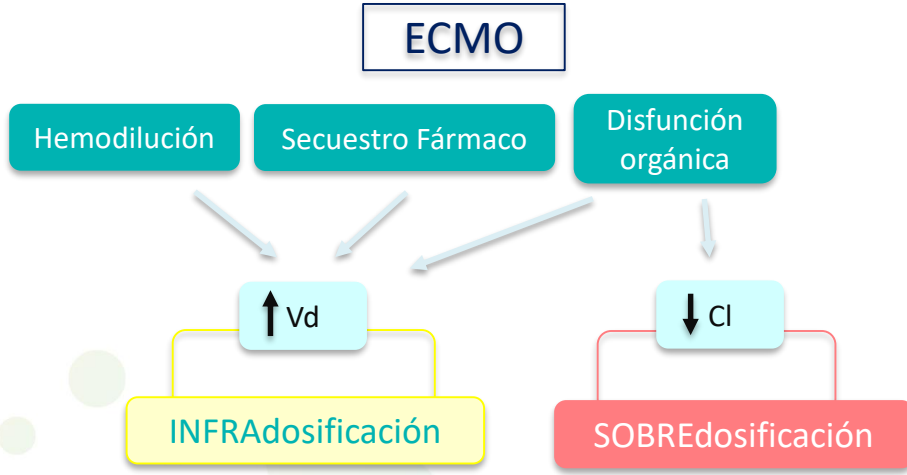


TABLE 2 | Summary of pharmacokinetic changes (V_d and clearance) published in critically ill pediatric patients on ECMO.

Drug	Volume of distribution (% change)	Clearance (% change)
Antibiotics		
Cefotaxime (8, 51, 52)	↑ ^f (23.8)	↔ ^f
Gentamicin (9–14)	↑ ^a (28.8–58.8)	↓ ^a (26.3–31.7)
Meropenem (15–17, 49, 53)	NA	↔ ^f
Piperacillin/tazobactam (18, 54)	↑ ^f (37.3)	NA ^d
Ticarcillin/clavulanate (19, 55)	NA ^c	↓ ^f (46.8)
Vancomycin (20–25)	↔ ^{a,b}	↔ ^{a,b}

TDM: Optimización de la utilización de antibióticos betalactámicos.

Características: Betalactámicos

- Fármacos **hidrofilicos**.
- Tiempo de semivida corto (con escasas excepciones): **administración en dosis múltiples**.
- Eliminación **renal**.
- Actividad bactericida **tiempo dependiente**.



Índice PK/PD que mejor se correlaciona con su eficacia es:

$fT > CMI$

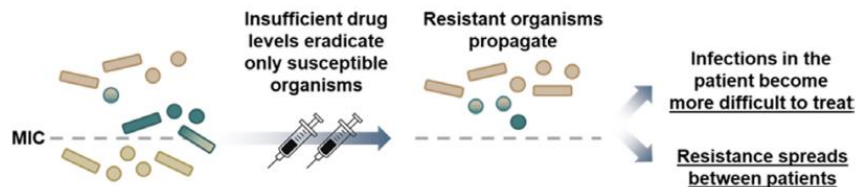
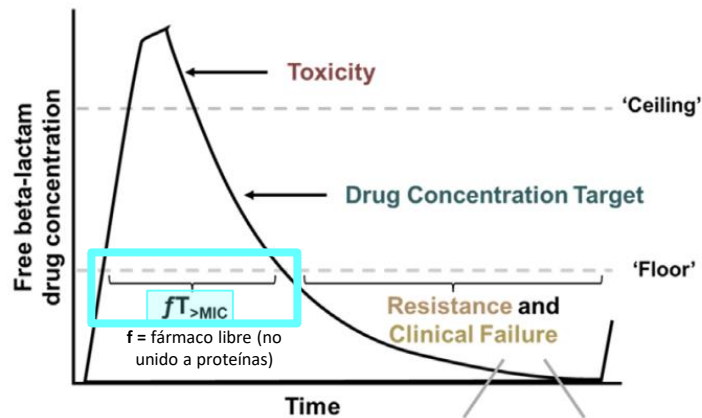


Table 1. Protein binding of antibacterials commonly used in critically ill patients and of antibacterials in development (all protein binding data have been adapted from Donnelly et al.^[26] and MIMS Australia^[27]). We have also included data on antifungal agents for the reader's reference

Highly bound (>70%)	Moderately bound (70–30%)	Minimally bound (<30%)
Amphotericin B (90%)	Azithromycin (7–51%)	Amikacin (0–11%)
Anidulafungin (>99%)	Aztreonam (60%)	Amoxicillin (17–20%)
Caspofungin (97%)	Cefotaxime (40%)	Ampicillin (15–25%)
Cefazolin (75–85%)	Cefuroxime (33–50%)	Cefepime (16–19%)
Cefonicid (98%)	Cephalothin (55–75%)	Ceftazidime (17%)
Cefoperazone (90%)	Ciprofloxacin (20–40%)	Ceftobiprole (22%)
Cefoxitin (80–50%)	Clarithromycin (42–50%)	Cefpirome (9%)
Ceftriaxone (85–95%)	Chloramphenicol (60%)	Colistin (<10%)
Clindamycin (90% bound to α_1 -acid glycoprotein)	Levofloxacin (50%)	Doripenem (8%)
Cloxacillin (94%)	Linezolid (31%)	Ethambutol (20–30%)
Dalbavancin (93%)	Moxifloxacin (30–50%)	Fluconazole (11–12%)
Daptomycin (90–93%, 30% to α_1 -acid glycoprotein)	Nitrofurantoin (40%)	Fosfomycin (0%)
Dicloxacillin (97%)	Benzylopenicillin [penicillin-G] (65%)	Gentamycin (<30%)
Doxycycline (93%)	Piperacillin (30%)	Imipenem (20%)
Ertapenem (85–95%)	Sulfamethoxazole (68%)	Isoniazide (0–10%)
Erythromycin (73–81%)	Ticarcillin (55%)	Meropenem (2%)
Faropenem (96–99%)	Trimethoprim (45%)	Metronidazole (<20%)
Flucloxacillin (95%)	Vancomycin (30–60%)	Norfloxacin (10–15%)
Fusidic acid (95–97%)	Voriconazole (58%)	Polymyxin B (<10%)
Iciaprim (93%)		Quinupristin/dalfopristin (11–26%)
Itraconazole (99.8%)		Tobramycin (<30%)
Lincomycin (80–90%)		
Minocycline (75%)		
Nafcillin (90%)		
Oxacillin (93%)		
Posaconazole (>97%)		
Rifampicin [rifampin] (80%)		
Sulfisoxazole (92%)		
Teicoplanin (90–95%)		
Telavancin (92–94%)		
Tigecycline (71–89%)		

Parámetro farmacodinámico relacionado con la actividad antibiótica:

$$fT > CMI$$

f = fármaco libre (no unido a proteínas)



Para una mejor interpretación...

Características PK: Betalactámicos

- Fármacos **hidrofilicos**.
- Tiempo de semivida corto (con escasas excepciones): **administración en dosis múltiples**.
- Eliminación **renal**.
- Actividad bactericida **tiempo dependiente**.



Índice PK/PD que mejor se correlaciona con su eficacia es:

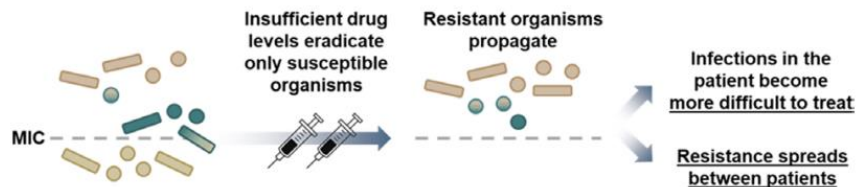
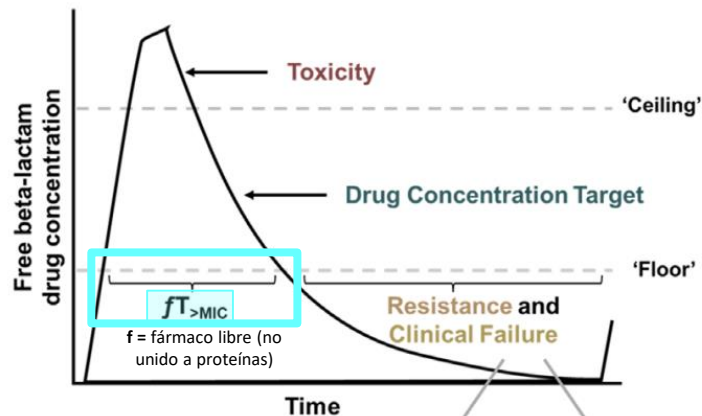
$fT > CMI$

Se describen **objetivos terapéuticos**:

100% $fT > CMI$

100% $fT > 4-8 \times CMI$

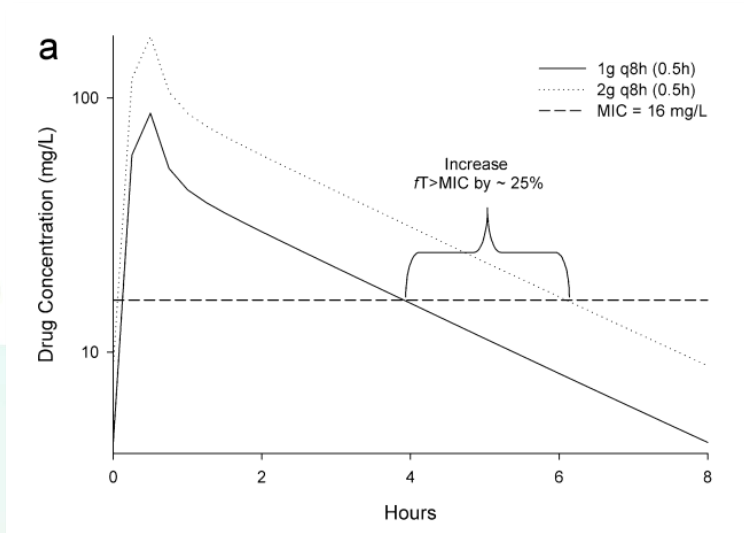
(maximizar la probabilidad de curación)



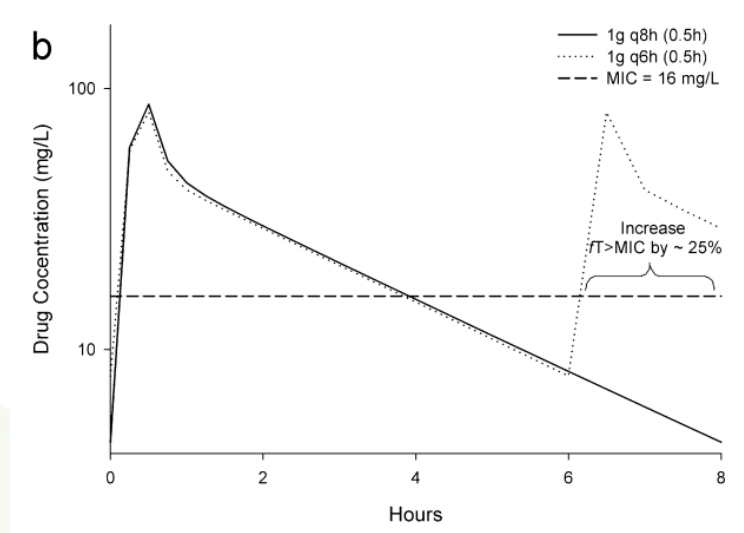
Estrategias optimización PK betalactámicos

Para **mejorar la probabilidad de obtener objetivos de $fT > CMI$** :

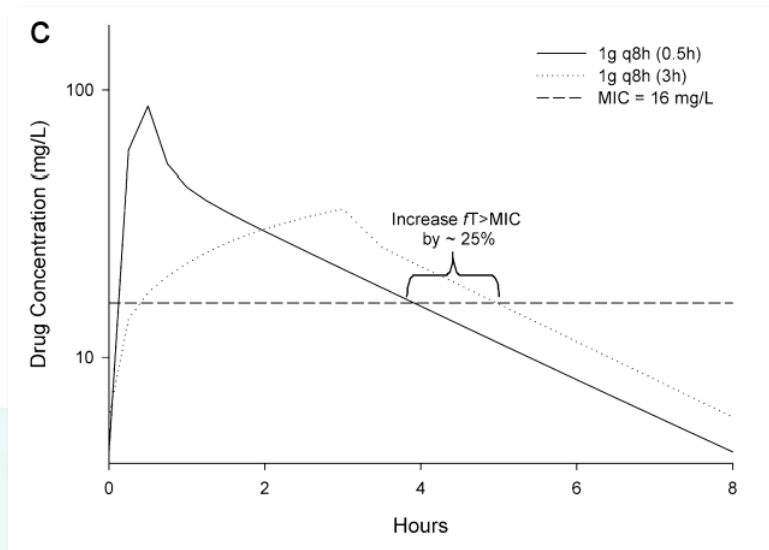
a. Aumento de la dosis.



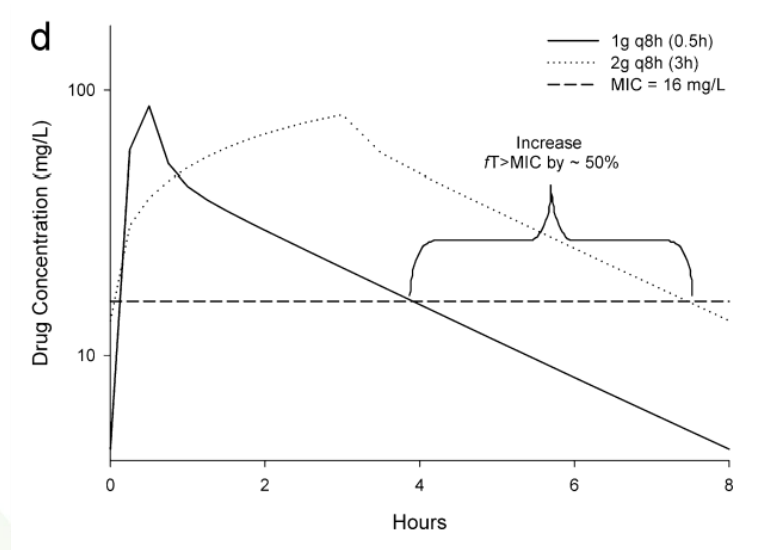
b. Acortamiento del intervalo de dosificación.



**c. Prolongar el tiempo de infusión del fármaco:
administración extendida.***



d. Prolongar el tiempo de infusión del fármaco + aumento de dosis.



* Administración perfusión continua (no representada en la gráfica):
acceso vascular constante y asegurar estabilidad del fármaco.

Unidad de cuidados intensivos (UCI)

Varón, 6 meses. Miocardiopatía dilatada, pendiente de Tx cardíaco.
Peso: 7,7 kg.



Día 0

Dispositivo de asistencia ventricular

Empeoramiento clínico y aumento de RFA
Inicio: **Meropenem 30mg/kg/6h**, infusión intermitente.
Extracción de Hemocultivo: negativo.
RFA en descenso.

Día 10

Shock Séptico. Extracción de Hemocultivo: pendiente.

Solicitud de **concentraciones de Meropenem**

Resultado C_{predosis} total: **1,12 $\mu\text{g/ml}$.**



Pregunta: ¿Qué haríais ante este resultado?

1. Llamar a microbiología e intentar confirmar si el paciente tiene algún microorganismo aislado, quizá habría posibilidad de tener valor de la CMI. Mantener el mismo tratamiento: Meropenem 30 mg/kg/6h, es un antibiótico de amplio espectro y el paciente está bien cubierto.
2. Intensificar el tratamiento y pasar a administración de Meropenem 30 mg/kg/6h en perfusión extendida/continua.
3. Llamar a microbiología e intentar confirmar si el paciente tiene algún microorganismo aislado, quizá habría posibilidad de tener valor de la CMI. A su vez, intensificar posología de Meropenem mediante administración en perfusión extendida/continua.

Pregunta: **¿Qué haríais ante este resultado?**

1. Llamar a microbiología e intentar confirmar si el paciente tiene algún microorganismo aislado, quizá habría posibilidad de tener valor de la CMI. Mantener el mismo tratamiento: Meropenem 30 mg/kg/6h, es un antibiótico de amplio espectro y el paciente está bien cubierto.
2. Intensificar el tratamiento y pasar a administración de Meropenem 30 mg/kg/6h en perfusión extendida/continua.
3. **Llamar a microbiología e intentar confirmar si el paciente tiene algún microorganismo aislado, quizá habría posibilidad de tener valor de la CMI. A su vez, intensificar posología de Meropenem mediante administración en perfusión extendida/continua.**

Microbiología:

Pseudomonas aeruginosa (meropenem CMI: 8 µg/ml)

Concentración libre objetivo Meropenem : 4 veces CMI = 32 µg/ml. 8 veces CMI = 64 µg/ml.

Resultado C_{predosis} total: **1,12 µg/ml**. C_{predosis} libre: **1,09 µg/ml**.

Carbapenemas	Dosis estándar	Dosis alta	Dosis máxima	Situaciones especiales
Meropenem	<u>Niños</u> : 60 mg/kg/día c/8h. <u>Adultos</u> : 1 g iv c/8h.	<u>Niños</u> : 120 mg/kg/día iv c/8h en perfusión extendida en 3h. <u>Adultos</u> : 2 g iv c/8h en perfusión extendida en 3h.	6 g/día.	En meningitis se puede administrar la dosis alta en perfusión estándar (30 minutos). En meningitis, infecciones graves o fibrosis quística utilizar la dosis alta. En infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a meropenem con CMI ≤8 mg/L administrar dosis alta en perfusión extendida asociado a un segundo antibiótico con sensibilidad <i>in vitro</i> .

EUCAST breakpoints for <i>Pseudomonas</i> spp.	MIC (mg/L)	
	S ≤	R >
Piperacillin-tazobactam	0.001	16
Ceftazidime	0.001	8
Cefepime	0.001	8
Aztreonam	0.001	16
Ciprofloxacina	0.001	0.5
Meropenem	2	8
Ceftazidime-avibactam	8	8

Pregunta:

Teniendo esta información, ¿Como continuaríais el tratamiento del paciente?

1. Intensificar el tratamiento y pasar a administración de Meropenem 30 mg/kg/6h, administración en perfusión extendida.
2. Cambiar a un tratamiento dirigido: Ceftazidima 200-300/mg/kg/día IV c/8h, administración en perfusión extendida.
3. Cambiar a un tratamiento dirigido: Ceftazidima 200-300/mg/kg/día IV c/8h, administración en perfusión intermitente.

Pregunta:

Teniendo esta información, ¿Como continuaríais el tratamiento del paciente?

1. Intensificar el tratamiento y pasar a administración de Meropenem 30 mg/kg/6h, administración en perfusión extendida.
2. **Cambiar a un tratamiento dirigido: Ceftazidima 200-300/mg/kg/día IV c/8h, administración en perfusión extendida.**
3. Cambiar a un tratamiento dirigido: Ceftazidima 200-300/mg/kg/día IV c/8h, administración en perfusión intermitente.

Microbiología:

Pseudomonas aeruginosa (meropenem CMI: 8 µg/ml; ceftazidima CMI: 4 µg/ml)

Concentración libre objetivo Meropenem : 4 veces CMI = 32 µg/ml. 8 veces CMI = 64 µg/ml.

Concentración libre objetivo Ceftazidima : 4 veces CMI = 16 µg/ml. 8 veces CMI = 32 µg/ml.

Cefalosporinas	Dosis estándar	Dosis alta	Dosis máxima	Situaciones especiales
Ceftazidima	<u>Niños:</u> 100-150 mg/kg/día iv/im c/8h. <u>Adultos:</u> 1 g iv/im c/8h	<u>Niños:</u> 200-300 mg/kg/día iv/im c/8h. <u>Adultos:</u> 2g iv c/8h o 1 g iv/im c/6h.	8 g/día.	En el tratamiento de infecciones causadas por <i>Pseudomonas</i> spp. en pacientes con fibrosis quística se han llegado a emplear dosis de 400 mg/kg/día.

EUCAST breakpoints for <i>Pseudomonas</i> spp.	MIC (mg/L)	
	S ≤	R >
Piperacillin-tazobactam	0.001	16
Ceftazidime	0.001	8
Cefepime	0.001	8
Aztreonam	0.001	16
Ciprofloxacín	0.001	0.5
Meropenem	2	8
Ceftazidime-avibactam	8	8

Día 10

Microbiología:

Pseudomonas aeruginosa (meropenem CMI: 8 µg/ml; ceftazidima CMI: 4 µg/ml)

Tratamiento dirigido: **Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) cada 8h (CMI: 4 µg/ml)**

Día 11

[ceftazidima]_{predosis} = **14,81 µg/ml** → f[ceftazidima]_{predosis} = **12,29 µg/ml**

Tratamiento: Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) **cada 6h (CMI: 4µg/ml)**



Día 12

[ceftazidima]_{predosis} = **24,5 µg/ml** → f[ceftazidima]_{predosis} = **20,34 µg/ml**

Tratamiento: Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) cada 6h (CMI: 4 µg/ml).

Administración en perfusión extendida.

Día 13

[ceftazidima]_{predosis} = **42,71 µg/ml** → f[ceftazidima]_{predosis} = **35,45 µg/ml**

Tratamiento: Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) cada 6h (CMI: 4 µg/ml)

Administración en perfusión extendida.

Día 14

SHOCK SÉPTICO

Tratamiento: Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) cada 6h (CMI: 4)

Administración en perfusión **continua**.

C_{ss} > 20-40 $\mu\text{g/ml}$, si
CMI:8 \rightarrow C_{ss} > 80-
100 $\mu\text{g/ml}$

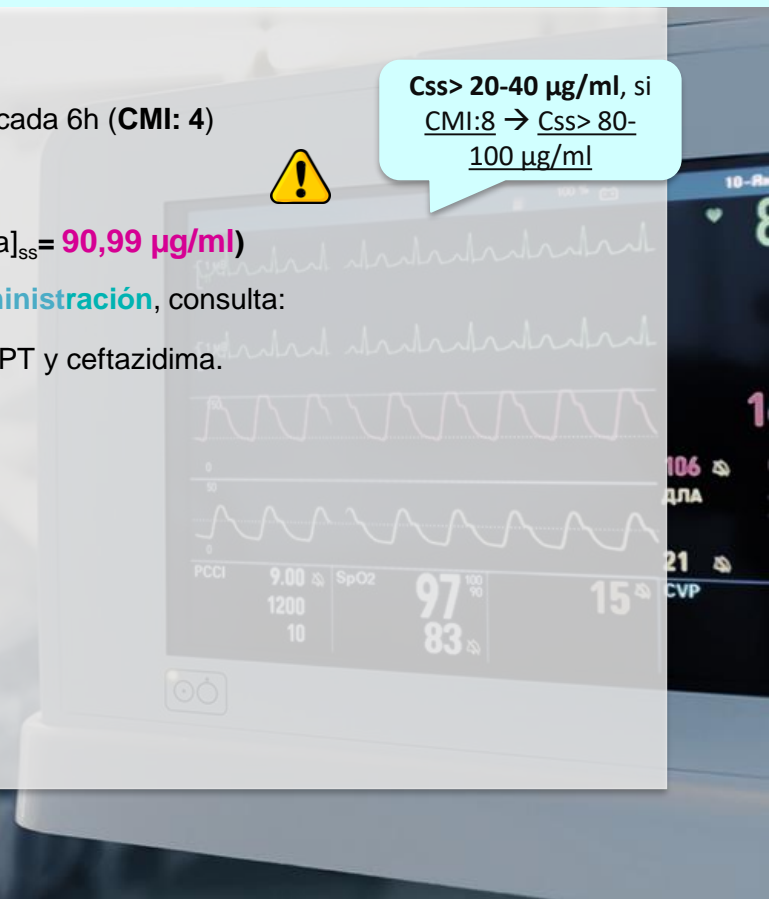


Día 16

[ceftazidima]_{ss} = 109,63 $\mu\text{g/ml}$ \rightarrow f[ceftazidima]_{ss} = 90,99 $\mu\text{g/ml}$

Problema de disponibilidad de vías de administración, consulta:

Evaluación de compatibilidad en Y entre NPT y ceftazidima.



Día 14

SHOCK SÉPTICO

Tratamiento: Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) cada 6h (CMI: 4)
Administración en perfusión CONTINUA.

C_{ss} > 20-40 µg/ml, si
CMI:8 → C_{ss} > 80-
100 µg/ml

Día 16

[ceftazidima]_{ss} = 109,63 µg/ml → f[ceftazidima]_{ss} = 90,99 µg/ml

Problema de disponibilidad de vías de administración, consulta:

Evaluación de compatibilidad en Y entre NPT y ceftazidima.

OK

Día 16

Tratamiento: Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) cada 6h (CMI: 4µg/ml)
Administración en perfusión EXTENDIDA.

Día 17

[ceftazidima]_{predosis} = 55,9 µg/ml → f[ceftazidima]_{predosis} = 46,4 µg/ml

Mejoría clínica.

Día 23

[ceftazidima]_{predosis} = 53,2 µg/ml → f[ceftazidima]_{predosis} = 44,16 µg/ml

Día 23

Tratamiento: Ceftazidima 500 mg (50 mg/kg) cada 6h (CMI: 4)
Administración en perfusión **INTERMITENTE**.

Día 25

$[ceftazidima]_{predosis} = 19,89 \mu\text{g/ml} \rightarrow f[ceftazidima]_{predosis} = 16,5 \mu\text{g/ml}$

Se recomienda de nuevo administración en perfusión EXTENDIDA.

OK

Día 106

Trasplante cardíaco
(hemocultivos
negativos)





Administración de antibióticos **betalactámicos a **dosis altas** y en **perfusión extendida** en pacientes con un perfil de complejidad elevado, desde el inicio del tratamiento.**

Reforzar a enfermería la importancia del tiempo de administración (perfusión extendida** o **continua**) de antibióticos **betalactámicos**, ya que en ocasiones por falta de accesos venosos y de costumbre no se da importancia a este aspecto.**

CASOS CLÍNICOS DE MONITORIZACIÓN PK/PD: BETALACTÁMICOS Y **VANCOMICINA** EN PACIENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO

Neonatos (<1mes)

Lactantes (1-24 meses)

Preescolares (2-5 años)

Escolares (6-12 años)

Adolescentes (12-18 años)

Unidad de cuidados intensivos (UCI)

Recién nacido a término: PMA 46 + 5 SG.

Peso: 3,910 kg.

Sospechade meningitis clínica y analítica.

Vancomicina 40 mg (10 mg/kg)/6h + cefotaxima 50mg/kg/6h

Día 0.
06/11/2022



Características PK: Vancomicina

Fármaco Glicopéptido (**HIDRÓfilo**)

Distribución amplia a tejidos (aprox 20% SNC).

Excreción: renal (90%).

Actividad **concentración y tiempo-dependiente**

Índice PK/PD predictor de eficacia: **AUC_{24h}/CMI**

Objetivo PKPD

AUC_{24h}/CMI: 400-600

Concentración plasmática pre-dosis: 10-15 µg/ml.

- En el caso de infecciones graves: 15-20 µg/ml.

Si perfusión continua, **C_{ss}**: 20-25 µg/ml.

Toxicidad:

Concentración plasmática pre-dosis: >15-20 µg/ml.

AUC/CMI: >650-700

Glucopéptidos	Dosis estándar	Dosis alta	Dosis máxima	Situaciones especiales
Vancomicina	<p>≤12 años: 45 mg/kg/día iv c/6-8h. >12 años y adultos: 45 mg/kg/día iv c/8-12h.</p>	<p>≤12 años: 60-80 mg/kg/día iv c/6h. >12 años: 60-80 mg/kg/día iv c/8h. carga inicial de 20-35 mg/kg seguido de 60 mg/kg/día c/8h.</p>	<p>Dosis máx. inicial: 4 g/día. Ajustar posteriormente según concentración plasmática: valle 10-15 mcg/mL. En el caso de infecciones graves o por <i>S. aureus</i> con CMI de vancomicina >1 mg/L: 15-20 mcg/mL. Concentraciones plasmáticas objetivo en perfusión continua: 20-25 mcg/mL. Otros autores proponen el uso de AUC (área bajo la curva), con un AUC objetivo de 400-600 para aislamientos con CMI ≤1 mg/L.</p>	<p>En infecciones graves, meningitis y/o infecciones por <i>S. aureus</i> con CMI de vancomicina ≥1 mg/L utilizar la dosis alta. Se puede administrar en perfusión continua en el caso de infecciones graves (dosis de carga a 15-20 mg/kg seguido de perfusión continua a 40-60 mg/kg/día. Concentración plasmática objetivo: valle 10-15 mcg/mL. En el caso de infecciones graves o <i>S. aureus</i> con CMI de vancomicina ≥1 mg/L: 15-20 mcg/mL.</p> <p>Actualmente, EUCAST no incluye la categoría "I" para vancomicina. Sin embargo, resulta importante en los casos especificados utilizar la dosis alta. Perfundir en 2 horas en el caso de dosis superiores a 15mg/kg/dosis.</p>
(Neofax 2020). VANCOMICINA: 10 - 15 mg/kg cada 6-18h (dosis de inicio).				
Intervalos de dosificación				
PMA	Edad postnatal	Intervalo de dosificación		
29 <u>semanas</u> o más	0-14 <u>días</u>	18 h		
	>14 <u>días</u>	12 h		
30 - 36 <u>semanas</u>	0-14 <u>días</u>	12 h		
	>14 <u>días</u>	8 h		
37 - 44 <u>semanas</u>	0-14 <u>días</u>	12 h		
	>14 <u>días</u>	8 h		
45 <u>semanas</u> o más	Todos	6 h		

En infecciones graves (meningitis) se puede administrar en infusión continua.

Neonatos (<1mes)

Lactantes (1-24 meses)

Preescolares (2-5 años)

Escolares (6-12 años)

Adolescentes (12-18 años)

Unidad de cuidados intensivos (UCI)

Recién nacido a término: PMA 46 + 5 SG.
Peso: 3,910 kg

Concentración predosis objetivo Vancomicina : 10-15 µg/ml (Inf. Graves: 15-20 µg/ml)

Sospecha de meningitis clínica y analítica.

Vancomicina 40 mg (10 mg/kg)/6h + cefotaxima 50mg/kg/6h

$[Vancomicina]_{pre-dosis} = 5,3$ mcg/ml.

Vancomicina 60 mg (15 mg/kg)/6h + cefotaxima 50mg/kg/6h

$[Vancomicina]_{pre-dosis} = 11,8$ mcg/ml.

Tratamiento ATB: **Vancomicina 70 mg (18 mg/kg)/6h**

+ STOP CEFOTAXIMA → Tratamiento dirigido con VANCOMICINA.

Día 0.

Día 2.

Día 4.





Día 6.



[Vancomicina]_{pre-dosis} = **14,0** µg/ml.

AUC/CMI= 525,3

Vancomicina 70 mg (18 mg/kg)/6h.

Día 8.



[Vancomicina]_{pre-dosis} = **17,1** µg/ml.

Día 10.



[Vancomicina]_{pre-dosis} = **23,3** µg/ml.

Vancomicina 70 mg (18 mg/kg)/8h.

Día 12.



[Vancomicina]_{pre-dosis} = **10,4** µg/ml.

AUC/CMI= 406,9

Vancomicina 75 mg (20 mg/kg)/8h.

Día 15.



[Vancomicina]_{pre-dosis} = **14,1** µg/ml.

Día 17.



STOP VANCOMICINA tras completar tratamiento antibiótico.

Concentración predosis objetivo Vancomicina : 10-15 µg/ml (Inf. Graves: 15-20 µg/ml)

Pregunta:

¿Consideráis que el manejo de esta paciente podría haber sido diferente? ¿Propondrías algo para optimizarlo?

¿Habría sido conveniente **determinar concentraciones de vancomicina en LCR?**

¿Habría sido recomendable **administración intratecal de vancomicina?**

Objetivos descritos:

$C_{\text{predosis}} = 5-10 \mu\text{g/ml}$

$C_{\text{predosis}} = 10-20 \times \text{CMI}$

¿**Perfusión intermitente o perfusión continua?**

¿Considerar en **infecciones que no responden bien al tratamiento sistémico?**

La infusión continua permite de una manera más rápida y constante conseguir concentraciones de vancomicina dentro del objetivo terapéutico.



Importancia de la **monitorización farmacocinética en **pacientes neonatos**, opción de optimizar el tratamiento lo más rápido posible.**

Evidencia escasa, no hay muchos estudios de que evalúen la **monitorización farmacocinética** y el **valor objetivo $C_{predosis}$ y AUC/CMI** en **pacientes neonatos (como nuestro caso)**.

Mejías-Trueba, M., Alonso-Moreno, M., et al. (2022). Association between Vancomycin Pharmacokinetic Parameters and Clinical and Microbiological Efficacy in a Cohort of Neonatal Patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 66(11), e0110922.



Gracias por su atención
Eskerrik asko zure denboragatik
Gràcies per la seva atenció
Grazas pola súa atención

sonia.garciagarcia@vallhebron.cat