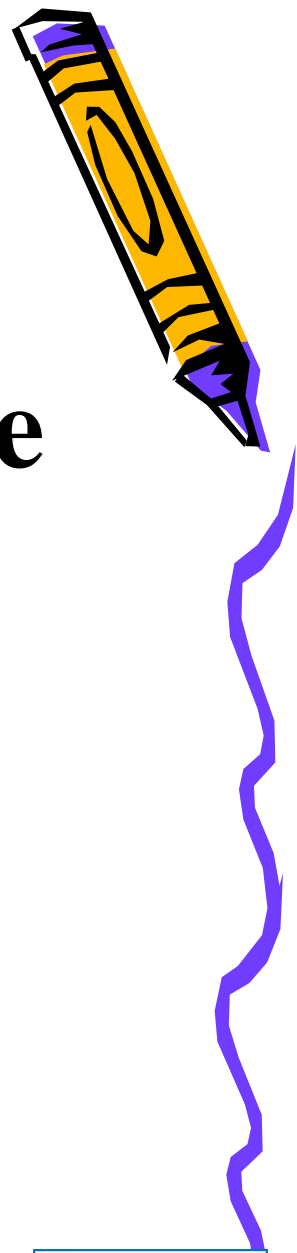


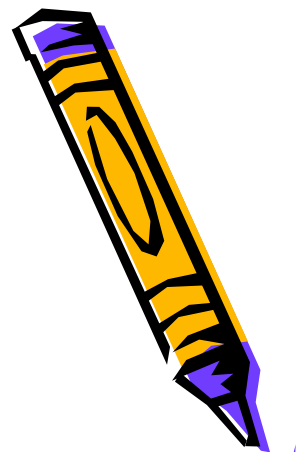
# Monitorización de niveles de vancomicina en Pediatría

Chevorn Suzette Adams (R3 Pediatría)  
María Luz Boquera Ferrer (R4 Farmacia Hospitalaria)  
Tutor: Dr. Luis Moral  
3 febrero, 2016, HGUA.



# Objetivo

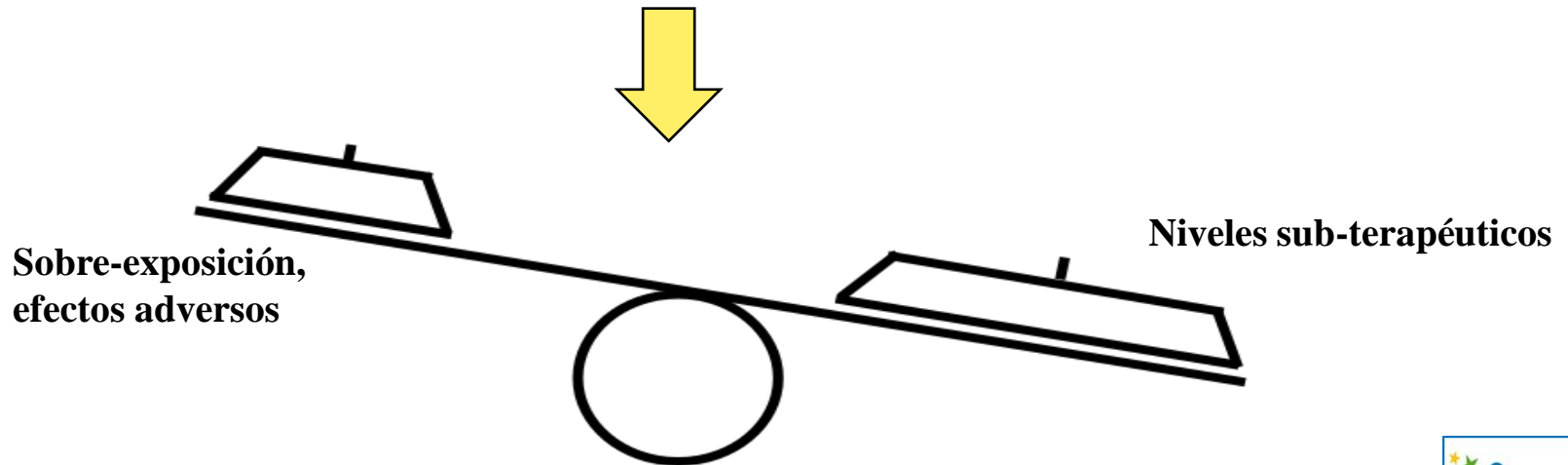
- Repasar aspectos esenciales sobre la monitorización de niveles de vancomicina en niños
- Conocer la metodología de monitorización de niveles de vancomicina en nuestro entorno

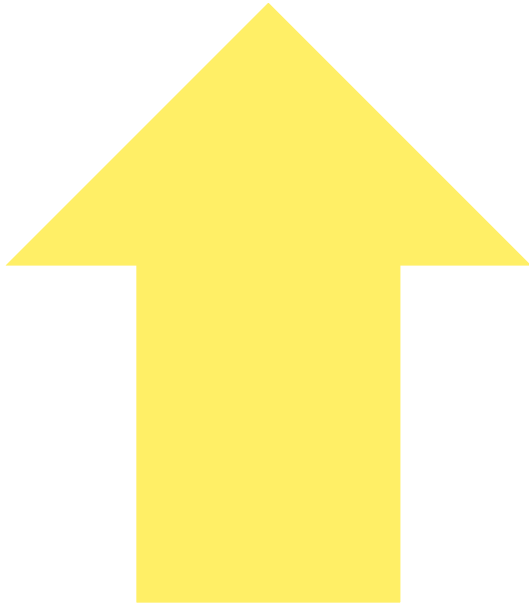


# La Vancomicina.....tras más de 50 años.....



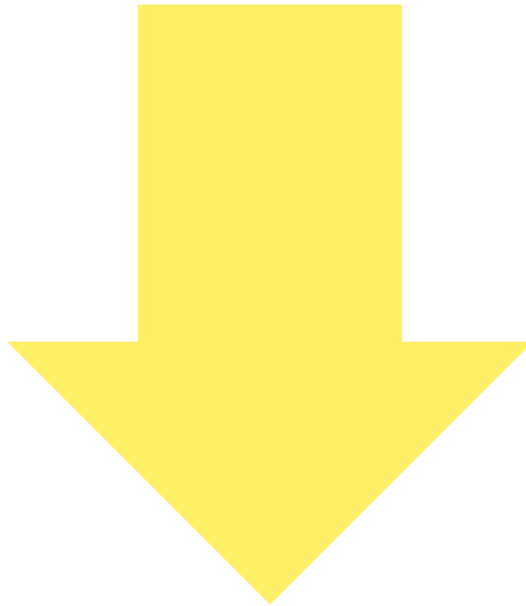
Estudios en adultos **NO** son extrapolables a niños





## **Pico**

- Extracción 1 hora tras finalizar perfusión
- Importante precisar tiempos
- Muy influenciado por variabilidad intra-individual

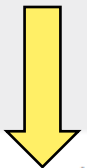


## **Valle**

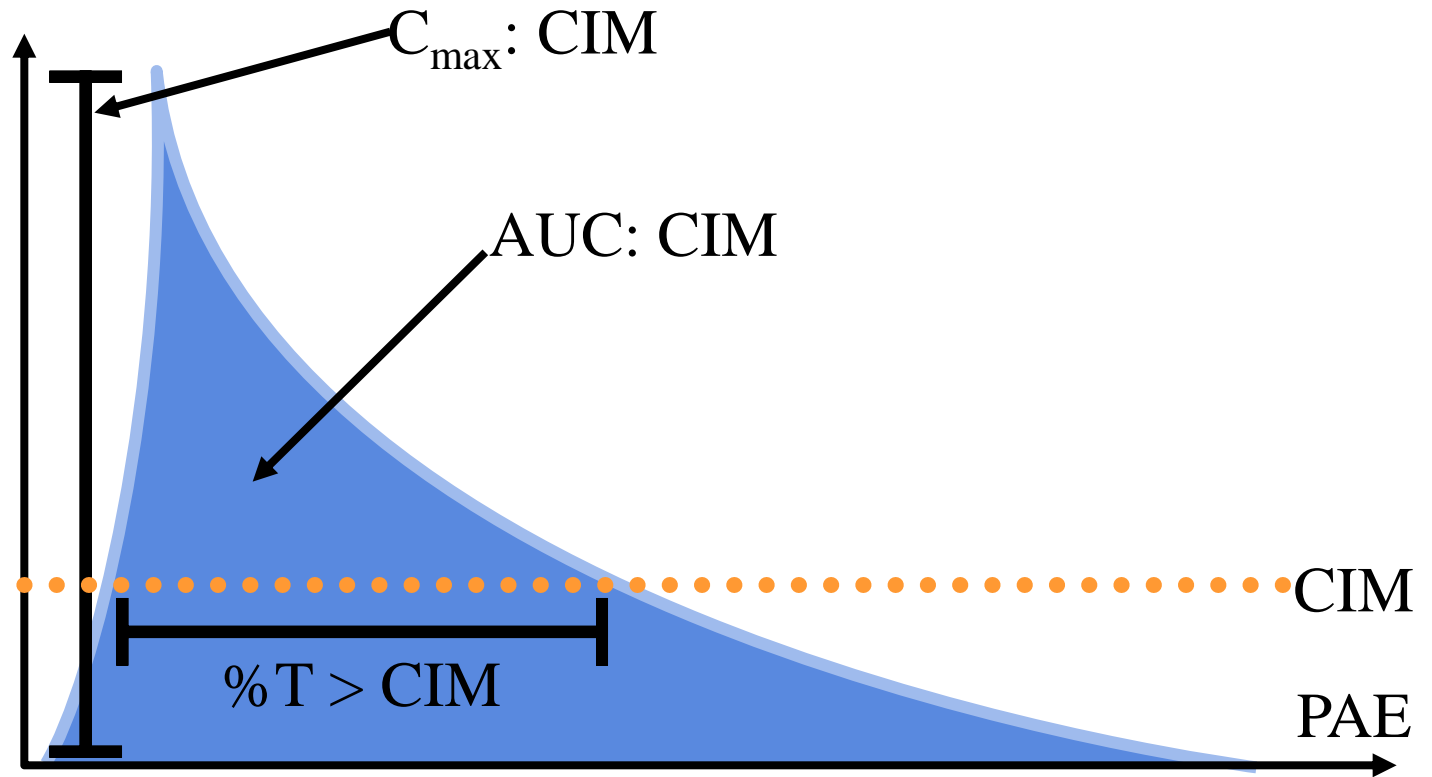
- Mas flexible en cuanto al tiempo
- Extracción previa la siguiente dosis (preferiblemente en estado estacionario)

## La efectividad de la vancomicina depende de la duración del tiempo en que la [ ] supera la CIM del microorganismo

Índice PK/PD	Clasificación	Descripción	Ejemplos
$C_{max}/CIM$	Concentración-dependiente	Relación entre la concentración máxima del antibiótico y la CIM del patógeno causante de la infección	Aminoglicósidos
$T > CIM$	Tiempo-dependiente	Tiempo en que la concentración del antibiótico supera la CIM durante el intervalo de administración	$\beta$ -lactámicos: Cefalosporinas Carbapenémicos
$ABC/CIM$	Concentración-dependiente según el tiempo	Relación entre el área bajo la curva de la concentración del antibiótico durante 24 horas, respecto a la CIM del patógeno causante de la infección	Glicopéptidos: Vancomicina Fluoroquinolonas

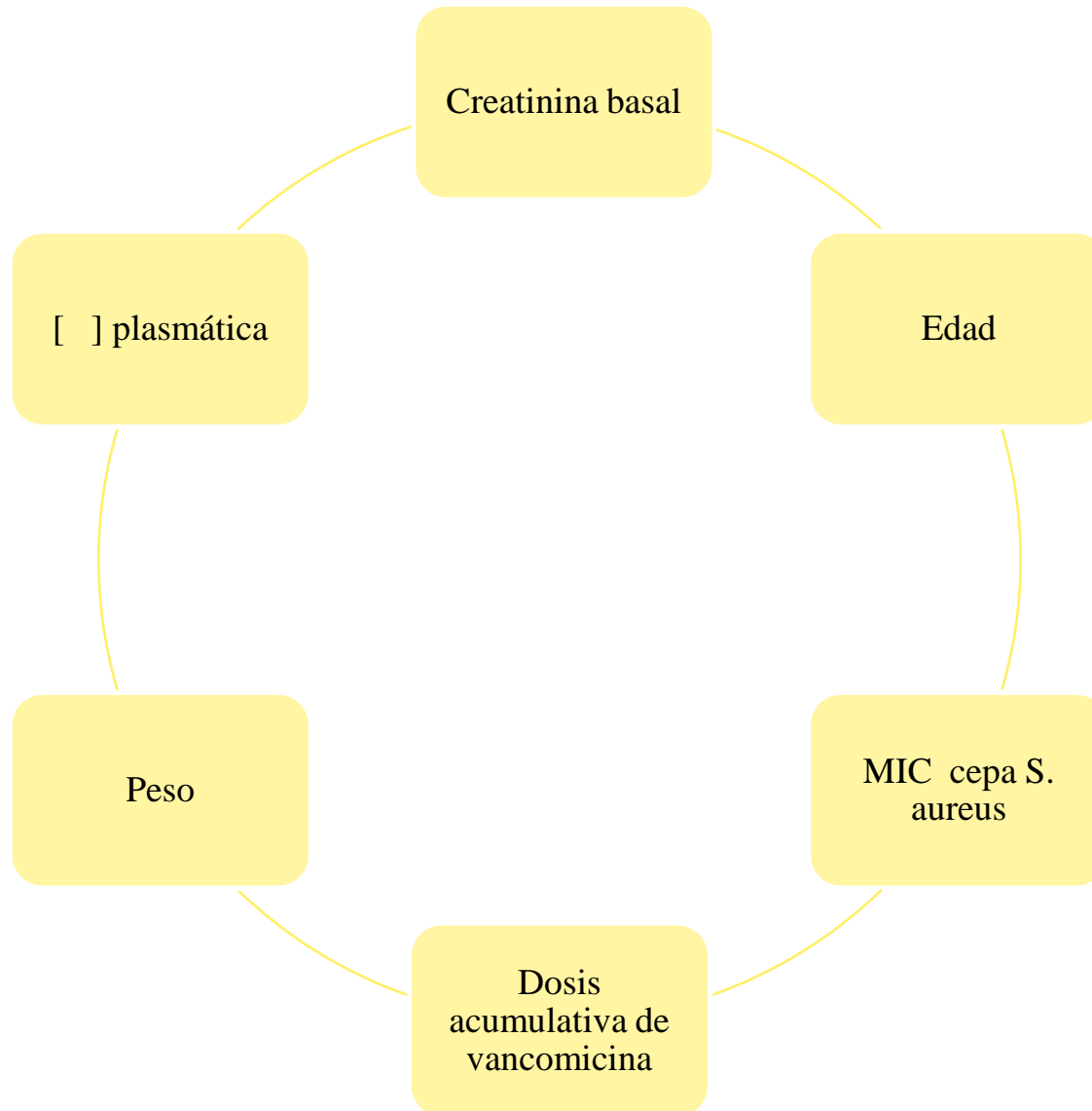


Concentración



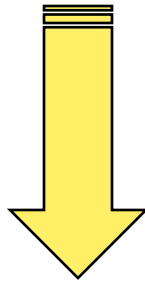
Tiempo (horas)

# Factores que influyen en la farmacocinética



↑ **CIM del estafilococo**

**En Europa: 40% SAMR y la gran mayoría de estafilococo coagulasa negativa: CIM 2 mg/L**



**Régimen de dosificación actual insuficiente para alcanzar niveles terapéuticos (adultos *si CIM > 2*)**



Índice FC/FD Vancomicina  $\rightarrow$   $AUC_{24}/CMI > 400^1$



¿Cómo calcular  $AUC_{24}$ ?

Modelos FC poblacionales  $\rightarrow$  Cálculo parámetros FC ( $V_d$ ,  $Cl$ ,  $t_{1/2}$ )

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Feb. 2000, p. 278–282  
0066-4804/00/\$04.00+0  
Copyright © 2000, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 44, No. 2

Pediatr Infect Dis J,  
0891-3668/95/\$03.00/0  
Copyright © 1995 by

**Influer  
pharm  
and ch**

## A Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin in Pediatric Patients and Its Predictive Value in a Naive Population

PATRICE LAMARRE,<sup>1,2</sup> DENIS LEBEL,<sup>2</sup> AND MURRAY P. DUCHARME<sup>1\*</sup>

*Faculté de Pharmacie, Université de Montréal,<sup>1</sup> and Département de Pharmacie,  
Hôpital Ste-Justine,<sup>2</sup> Montréal, Canada*

*Therapeutic Drug Mon*  
22:522–531 © 2000 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

## Vancomycin Pharmacokinetics and Bayesian Estimation in Pediatric Patients

Rebecca E. Wrishko,\*† Marc Levine,\*† Dominique Khoo,† Phyllis Abbott,† and Don Hamilton†

\*Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia, †Department of Pharmacy, Children's and Women's Health Centre of British Columbia, Vancouver, British Columbia.

<sup>1</sup>Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet. 2004;43:925–942.



# Índice FC/FD Vancomicina → $AUC_{24}/CMI > 400^1$



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Feb. 2000, p. 278–282  
0066-4804/00/\$04.00+0  
Copyright © 2000, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 44, No. 2

## A Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin in Pediatric Patients and Its Predictive Value in a Naive Population

PATRICE LAMARRE,<sup>1,2</sup> DENIS LEBEL,<sup>2</sup> AND MURRAY P. DUCHARME<sup>1\*</sup>

*Faculté de Pharmacie, Université de Montréal,<sup>1</sup> and Département de Pharmacie, Hôpital Ste-Justine,<sup>2</sup> Montréal, Canada*

*Pediatr Infect Dis J,*  
0891-3668/95/\$03.00/0  
Copyright © 1995 by

## Influence of malignancy on the pharmacokinetics of vancomycin in infants and children

DONALD CHANG, PHARM D

*Therapeutic Drug Monitoring*  
22:522–531 © 2000 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

## Vancomycin Pharmacokinetics and Bayesian Estimation in Pediatric Patients

Rebecca E. Wishko,\*† Marc Levine,\*† Dominique Khoo,† Phyllis Abbott,† and Don Hamilton†

*\*Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia, †Department of Pharmacy, Children's and Women's Health Centre of British Columbia, Vancouver, British Columbia.*

<sup>1</sup>Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:925–942.



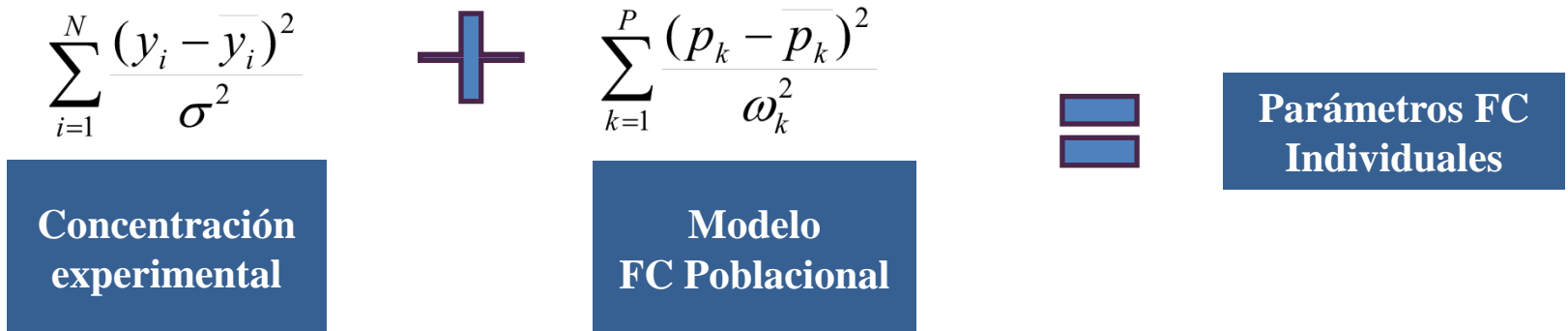
# Índice FC/FD Vancomicina $\rightarrow$ $AUC_{24}/CMI > 400^1$



## ¿Cómo calcular $AUC_{24}$ ?

Modelos FC poblacionales  $\rightarrow$  Cálculo parámetros FC ( $V_d$ ,  $Cl$ ,  $t_{1/2}$ )

- Poblacional
- Individual

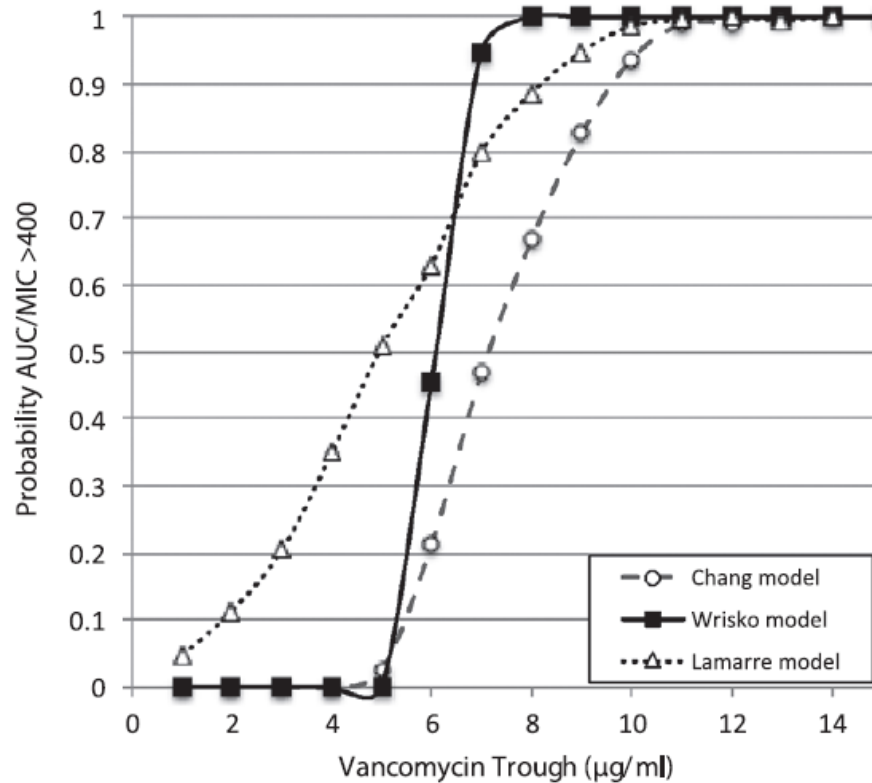


<sup>1</sup>Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet. 2004;43:925–942.

# Desired Vancomycin Trough Serum Concentration for Treating Invasive Methicillin-resistant Staphylococcal Infections

*Adam Frymoyer, MD,\* B. Joseph Guglielmo, PharmD,† and Adam L. Hersh, MD, PhD‡*

**AUC poblacional**

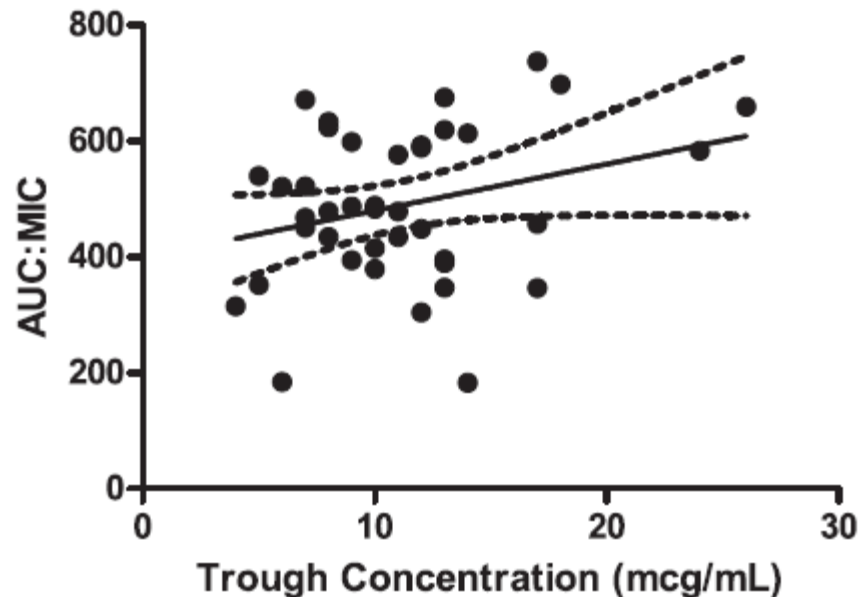


Valle predictor de > 90% niños que alcanzaron AUC/MIC > 400 = 7-10 mcg/mL

# Correlation of a Vancomycin Pharmacokinetic Model and Trough Serum Concentrations in Pediatric Patients

*Cady Ploessl, PharmD, BCPS,\*† Christopher White, MD,‡ and Kalen Manasco, PharmD, BCPS, AE-C\*†*

AUC poblacional



No existe correlación entre AUC/MIC y  $C_{\text{valle}}$  ( $r = 0.29$ ;  $r^2 = 0.082$ ;  $p = 0.07$ )

## **Vancomycin use in neonates and children: evidence-based practice is needed.**

Sammons HM, Starkey E.

- **Muchas veces no se alcanzan los niveles en niños**
  
- **El nivel valle se ve afectado por la frecuencia de dosis a pesar de tener una dosis total diaria que alcanza un AUC potencialmente terapéutica**
  
- **Niños < 6 años obtienen niveles valle significativamente menores a pesar de recibir dosis diarias similares.....sugiere aumento de aclaramiento. Por lo tanto se necesitan niveles distintos a los de adultos para alcanzar AUC**

Arch Dis Child. 2013 Jun;98(6):447-8. doi: 10.1136/archdischild-2012-303414. Epub 2013 Apr 16.

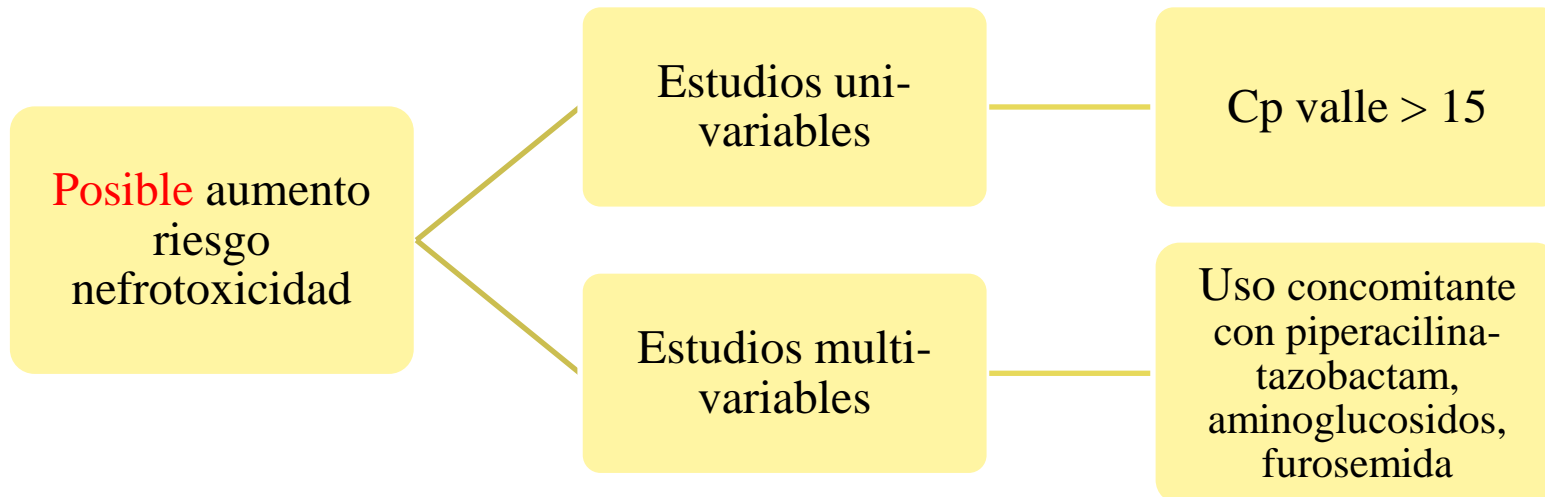
## **Vancomycin use in neonates and children: evidence-based practice is needed.**

Sammons HM, Starkey E.

- **No se demuestra diferencia en la mortalidad al comparar infusión intermitente vs continuo, pero se evidencia un riesgo de nefrotoxicidad significativamente menor con la infusión continua**
  
- **La infusión continua permite un mayor tiempo de exposición a una concentración > CIM del organismo. Permite una administración y monitorización mas fácil (si hay acceso venos adecuado)**

## Vancomycin-Associated Nephrotoxicity and the Use of Higher Trough Concentrations in Infants and Children

*Marcia L. Buck, Pharm.D., FCCP, FPPAG*





## **Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children.**

McKamy S<sup>1</sup>, Hernandez E, Jahnq M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J.

apy in our pediatric population. Although not statistically significant, nephrotoxicity occurred earlier in patients who achieved average troughs  $\geq 15$  mg/L than those with average troughs  $<15$  mg/L. In a recent study by Lodise et al,<sup>16</sup> mean

# Otras consideraciones sobre toxicidad por vancomicina

1) Nefrotoxicidad: en 2-3 determinaciones:  $> 0,5$  mg/dL o un 50% de Cr.  
Suele ser transitorio; resuelve al suspender el fármaco

3) Ototoxicidad: rara, meningitis concurrente y/o uso concomitante de aminoglucosidos. Se desconoce alguna relación entre niveles del fármaco y pérdida de audición

4) Síndrome del hombre rojo: no hay correlación con niveles de vancomicina, mitigar empleando pre medicación o pasar lento en 2 horas

# ¿Cuándo monitorizar Vancomicina?

## Criterios de monitorización

- Pacientes críticos e inestables clínicamente, con insuficiencia renal o utilización concomitante de fármacos nefrotóxicos : Desde la 1º dosis
- Pacientes sin ningún factor de riesgo a desarrollar efectos adversos por vancomicina: Esperar a alcanzar la 4º dosis (estado estacionario)
- Tras modificación de pauta posológica

## Condiciones de muestreo

En el caso de concentraciones plasmáticas no en estado estacionario, deseable obtener mínimo dos puntos para valorar con más exactitud:  $V_d$ ,  $Cl$  y  $t_{1/2}$

# Conclusiones generales

- Con la monitorización farmacocinética de vancomicina tratamos de individualizar la posología
- Aunque el aumento de la  $C_p$  valle puede ser deseable por razones de eficacia y resistencia; el cambio no está apoyado por ensayos clínicos en niños
- Se necesitan más estudios para determinar si AUC/MIC,  $C_p$  valle o ambas sea la mejor para monitorizar la eficacia terapéutica en pacientes pediátricos

