

# Consideraciones farmacológicas en la elección adecuada de antibióticos en infecciones graves en pediatría

Carla Miró Vicedo – R1 Pediatría - HGUA

Daniel Martínez-Caballero Martínez – Farmacéutico formado en el HGUA

Claudia Colomer Aguilar – Farmacéutica formada en el HGUA

Silvana Pintos Hernández

Dr. Pedro Alcalá Minagorre– Adjunto – Planta de Hospitalización Pediátrica HGUA



# ÍNDICE

- Abreviaturas
- Introducción: Triángulo de Davis
- Preguntas - casos clínicos
- Farmacocinética (PK)
- Farmacodinamia (PD)
- Modelos (PK/PD)
- Uso racional de los antibióticos
- Resolución de preguntas
- Conclusiones
- Bibliografía
- Anexo

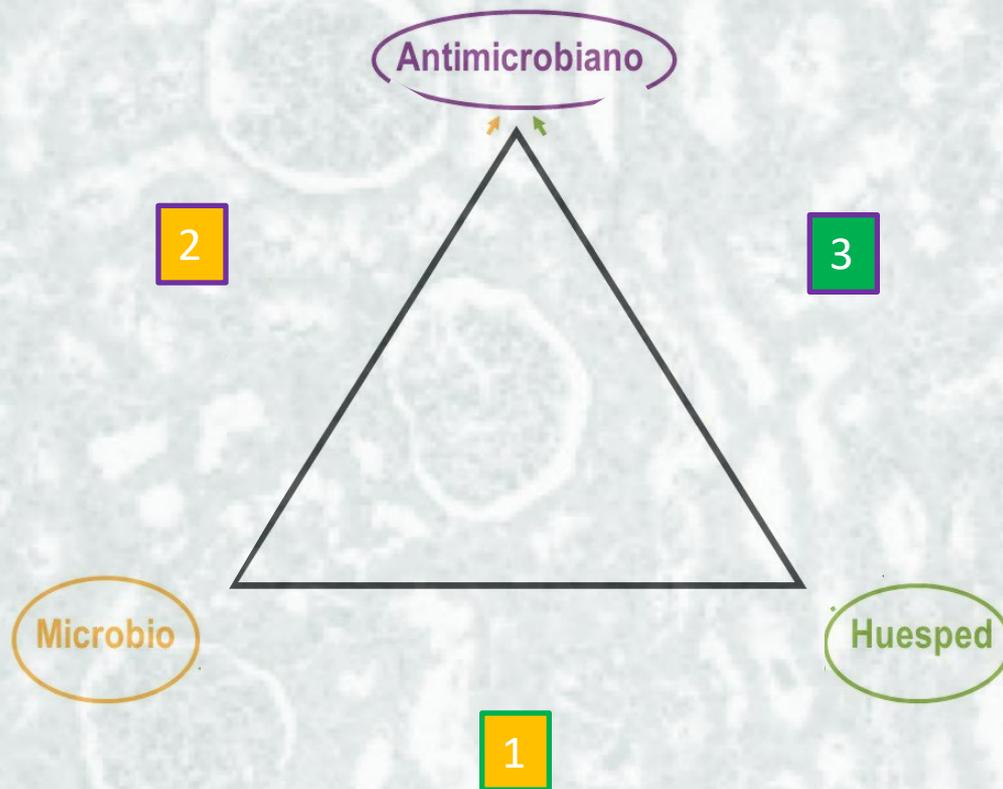


# Abreviaturas

- PK: Farmacocinética
- PD: Farmacodinamia
- PCR: Proteína C Reactiva
- PCT: procalcitonina
- AB: antibiótico
- G+: Gram positivos
- C-dep: concentración dependiente
- T-dep: tiempo dependiente
- CMI: Concentración Mínima Inhibitoria
- ABC: Área Bajo la Curva
- Cmax: Concentración Máxima
- EPA: Efecto Post-Antibiótico
- IV: Vía intravenosa
- VO: Vía oral
- Ej: Ejemplo
- IBPG: Infección bacteriana potencialmente grave

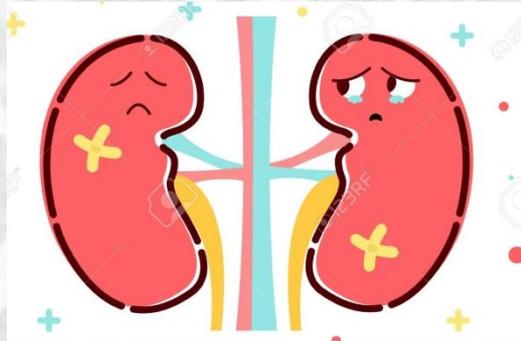


# TRIÁNGULO DE DAVIS



# SUPUESTOS CLÍNICOS

## 1. Paciente con pielonefritis aguda en tratamiento con Gentamicina

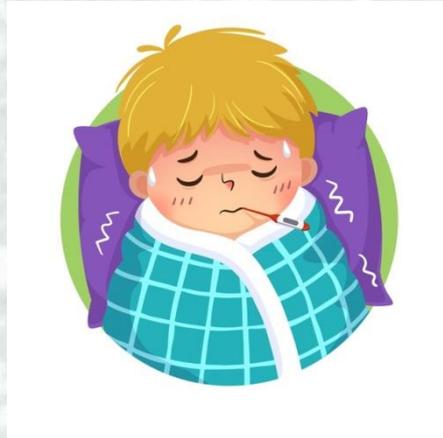


- ¿Cada cuánto debo ponerla?
- ¿Debo monitorizar niveles?
- ¿Debo fijarme en la función renal?



# SUPUESTOS CLÍNICOS

2. Paciente de 2 meses con fiebre sin foco con buen estado general y estabilidad hemodinámica, en AS se obtienen resultados de PCR: 20 mg/dl y PCT: 5 mg/ml se completan pruebas y se decide iniciar antibioterapia empírica:



- ¿Qué AB elijo?
- ¿Cuántas dosis al día?



## OBJETIVOS DEL TRABAJO:

1. Entender cómo y por qué se usan unos antibióticos u otros en cada infección y las pautas de dosificación que se utilizan (consideraciones del ámbito PK y PD)
2. Realizar un folleto que sintetice dichos conocimientos y facilite el manejo de las principales infecciones graves pediátricas



Expert Review of Clinical Pharmacology



ISSN: 1751-2433 (Print) 1751-2441 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/terj20>

### Pediatric pharmacokinetics of the antibiotics in the access and watch groups of the 2019 WHO model list of essential medicines for children: a systematic review

Asia N Rashed, Charlotte Jackson, Silke Gastine, Yingfen Hsia, Julia Bielicki, Joseph F Standing, Stephen Tomlin & Mike Sharland

## REVIEW



### Antibiotic dosing in children in Europe: can we grade the evidence from pharmacokinetic/ pharmacodynamic studies – and when is enough data enough?

Charlotte I.S. Barker<sup>a,b</sup>, Joseph F. Standing<sup>c</sup>, Mark A. Turner<sup>d</sup>, James C. McElnay<sup>e</sup>, and Mike Sharland<sup>b1</sup>

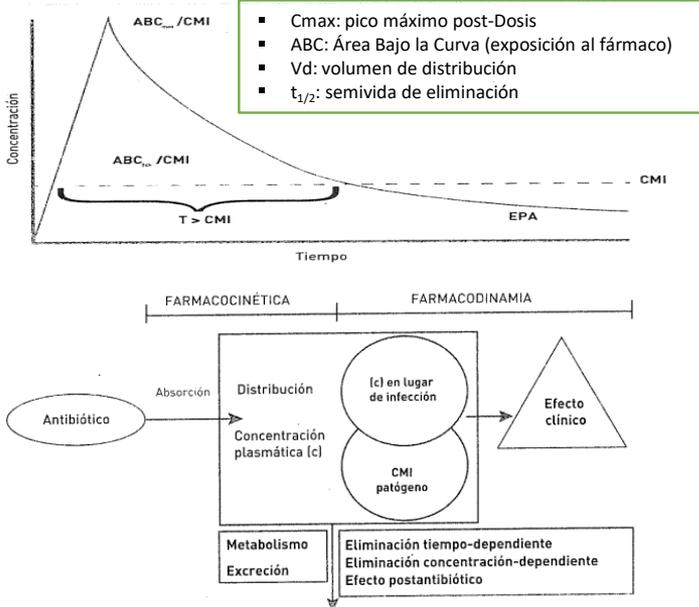


Servicio de  
Pediatria

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

# CONSIDERACIONES PKPD EN LA ANTIBIOTERAPIA EN INFECCIONES GRAVES PEDIÁTRICAS

La fisiología de la población infantil y la naturaleza de la infección condicionarán la dosificación que mantenga concentraciones plasmáticas terapéuticas durante el tratamiento.



F. Álvarez Gonzalez. Farmacocinética y utilización de antimicrobianos en situaciones especiales. En: Infectología Pediátrica Avanzada. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Editorial Panamericana; 2014. 327-341.

## Precaución

- **Insuficiencia Renal y Hepática:** consultar ajustes de dosis/contraindicaciones (Pediamecum, Lexicomp)
- **Polimedicados:** interacciones e incompatibilidades. Ej: Meropenem + Valproico. (Medscape, Lexicomp)
- Dosificación por kg. **NO sobrepasar dosis máximas en adulto.** Precaución en sobrepeso/obesidad. (Protocolo sobrepeso y obesidad Pediatría HGUA)

## Farmacocinética (PK) (lo que el organismo provoca en el fármaco) → Procesos LADME

- **Liberación y Absorción:** sin relevancia vía IV. Toda la dosis accede inmediatamente a la sangre
- **Distribución:**
  - Composición corporal. Cambios, maduración; depende de la hidrofilia vs lipofilia del fármaco
  - Unión a proteínas, sólo la fracción libre ejerce efecto, se metaboliza y se elimina. Interacciones en el desplazamiento
  - Alterada o de especial relevancia en: Meningitis (permeabilidad), Endocarditis, Abscesos (pH y densidad), Grandes quemados (volemia y albuminemia), Osteoarticulares, Otitis media etc.
- **Metabolismo:** influirá la maduración enzimática, Interacciones (CYP 450), activación de profármacos
- **Eliminación:** : influirá la maduración renal, alterada en insuficiencia renal y terapias como hemodiálisis

## Farmacodinamia (PD) (lo que el fármaco provoca en el organismo/MO)

- **Bactericida:** de elección en infecciones graves
- **Bacteriostático:** requiere ayuda sistema inmune
- **Efecto Post-Antibiótico (EPA).** Prolonga efecto aunque disminuya ABC. Ej: Aminoglucósidos

<b>Tiempo dependiente (T-dep):</b> deben mantenerse sobre CMI en el tiempo	T > CMI
<b>Concentración dependiente (C-dep):</b> a más concentración más bacterias mueren	ABC/CMI Cmax/CMI

## Monitorización farmacocinética → Ajuste bayesiano para predicción de dosificación óptima

<b>Aminoglucósidos (amikacina, gentamicina)</b> Perfusión iv de 30 minutos	<b>Vancomicina</b> Perfusión iv de 60 minutos
PICO → 30 minutos tras finalizar perfusión	VALLE → previo a la dosis
VALLE → previo a la dosis	

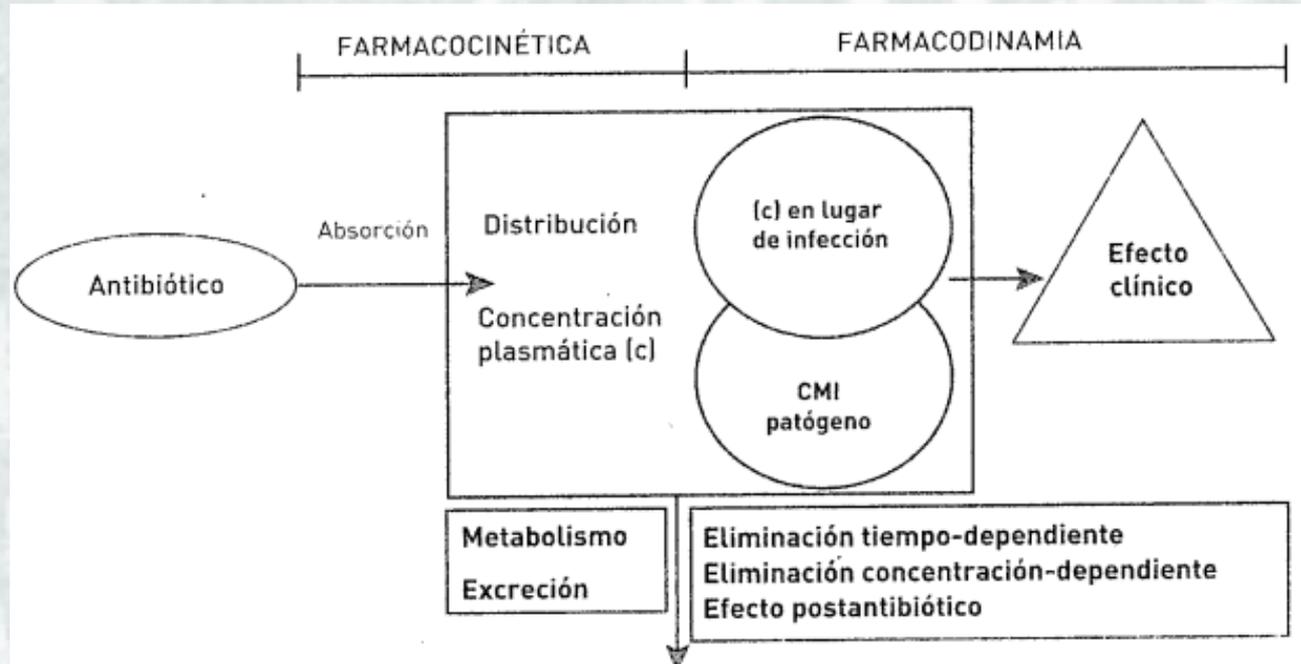
## Consideraciones clínicas

- **Sinergismos:** aumentan actividad. Ej: Ampicilina + Gentamicina, Combinaciones con Monobactámicos etc
- **Antagonismos:** Disminuyen actividad. Ej: Bactericidas + Bacteriostáticos (β-lactámicos + tetraciclinas)
- **Actividad toxina G+:** linezolid y clindamicina
- **Biodisponibilidad:** secuenciación a VO

## Contacto:

- Busca Farmacia 445150
- Farmacocinética 933332
- Busca Pediatría 445100 445101

# Farmacología



F.ÁlvarezGonzalez.Farmacocinéticayutilizacióndeantimicrobianosenituacionesespeciales.En:InfectologíaPediátricaAvanzada.SociedadEspañoladeInfectologíaPediátrica.EditorialPanamericana;2014.327-341.

# Farmacocinética (PK)

## Definición:

Parte de la farmacología que explica la evolución del fármaco dentro del organismo:

### LADME

- Liberación:
  - Absorción:
- } Sin relevancia vía IV (Toda la dosis accede inmediatamente a la sangre)
- Distribución:
    - Composición corporal, maduración, hidrofilia vs lipofilia del AB
    - Unión a proteínas (volumen de distribución: solo la fracción libre ejerce efecto, se metaboliza y se elimina)
    - Alterada o de especial relevancia en: meningitis (permeabilidad), endocarditis, abscesos (pH y densidad) grandes quemados (volemia y albuminemia), osteoarticulares, otitis media...
  - Metabolismo:
    - Maduración enzimática, interacciones (CYP450), activación de pro-fármacos
  - Eliminación:
    - Maduración renal (insuficiencia renal, hemodiálisis...)

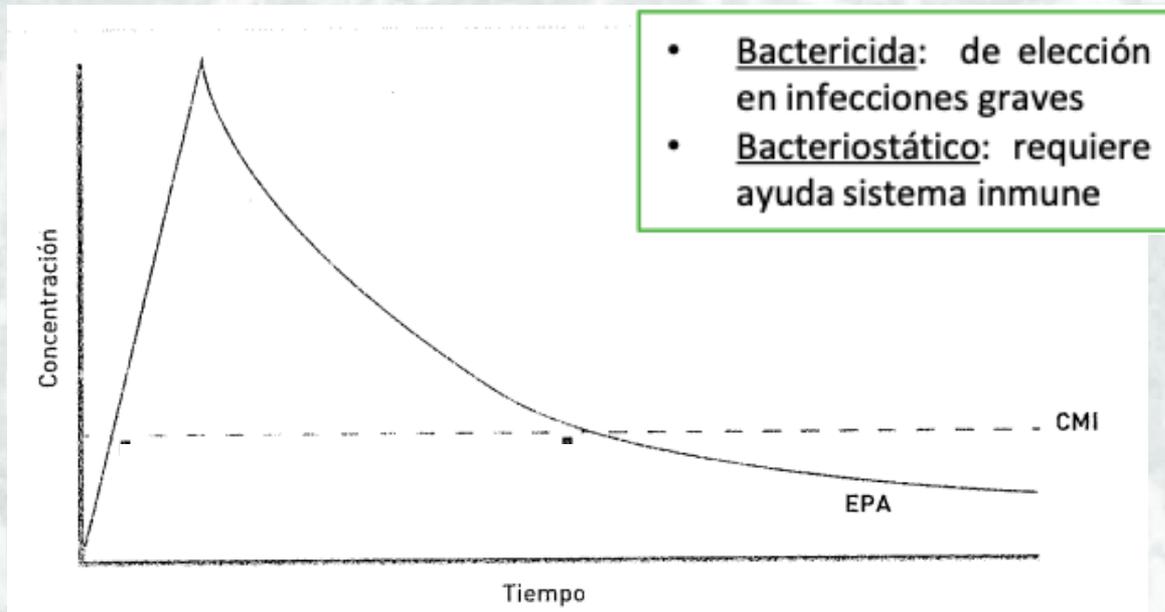


# Farmacodinamia (PD)

## Definición:

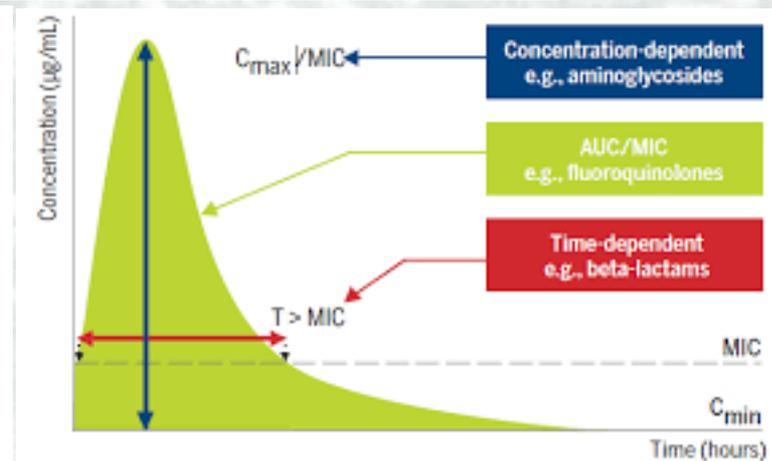
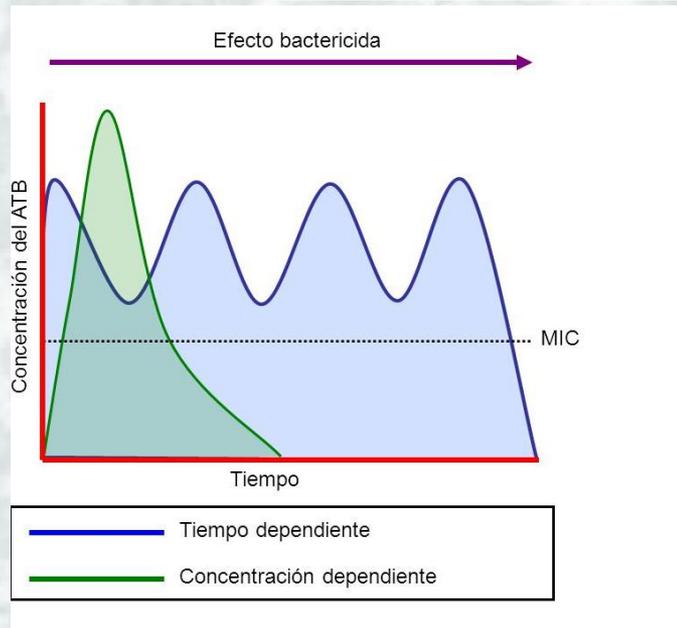
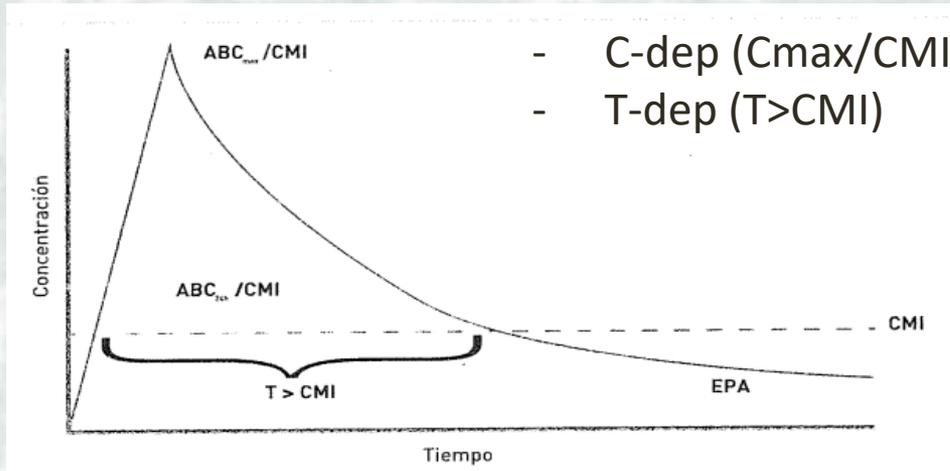
Parte de la farmacología que explica la acción del fármaco dentro del organismo, en el caso de los AB, la relación entre la concentración del antibiótico y su actividad antimicrobiana

Posibilidad o imposibilidad de crecimiento bacteriano en presencia del AB



- Concentración mínima inhibitoria (CMI): propia de cada MO y para cada fármaco
- Efecto post-antibiótico (EPA)

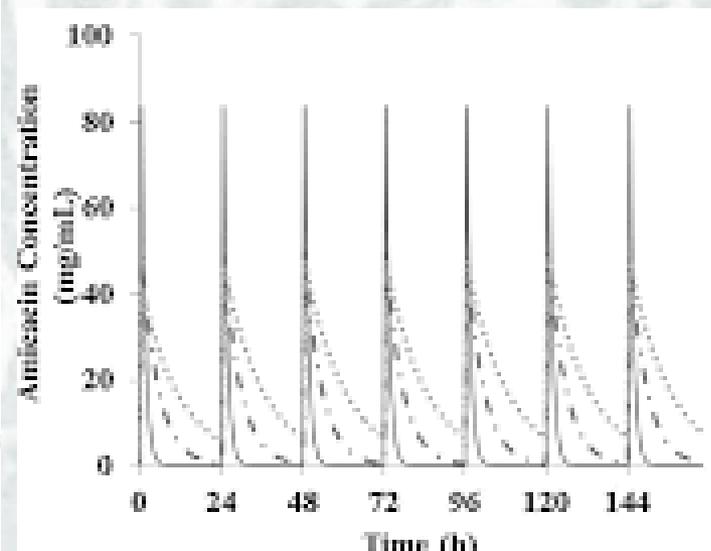
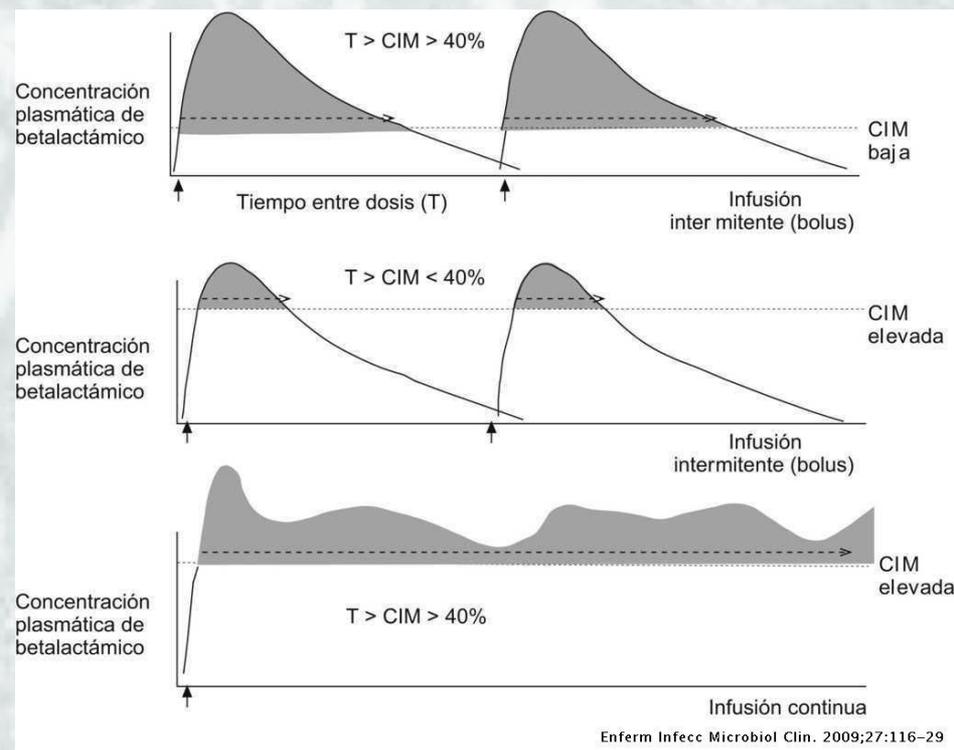
# Modelos relación PK/PD



Antibiotics	Beta-lactams	Aminoglycosides	Fluoroquinolones
	Carbapenems	Metronidazole	Aminoglycosides
	Linezolid	Fluoroquinolones	Azithromycin
	Erythromycin	Telithromycin	Tetracyclines
	Clarithromycin	Quinupristin/dalfopristin	Glycopeptides
	Lincosamides		Tigecycline
			Quinupristin/dalfopristin
			Linezolid



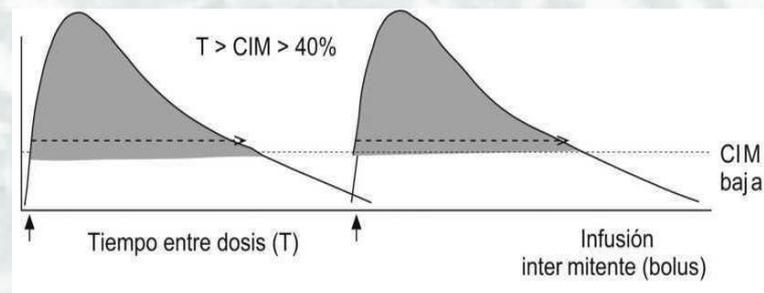
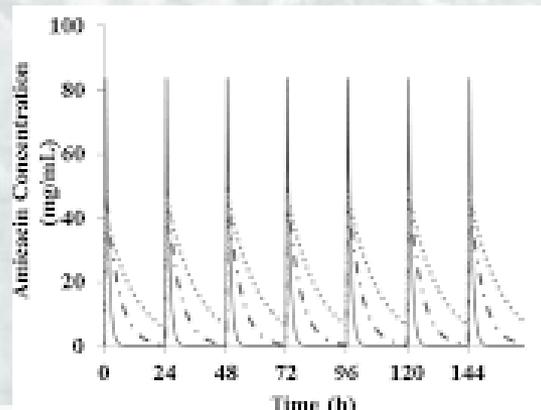
# Modelos relación PK/PD



## Monitorización farmacocinética → Ajuste bayesiano para predicción de dosificación óptima

Aminoglucósidos (amikacina, gentamicina) Perfusión iv de 30 minutos	Vancomicina Perfusión iv de 60 minutos
PICO → 30 minutos tras finalizar perfusión	VALLE → previo a la dosis
VALLE → previo a la dosis	

INDICACIONES/CONVENIENCIA DE MONITORIZACIÓN	
Tratamiento >5 días	Insuficiencia renal
Función renal inestable o disminuida	Inestabilidad hemodinámica
Escasa respuesta terapéutica	Tratamientos prolongados
<3 meses	<1 mes o prematuros
Situaciones especiales (quemaduras extensas, fibrosis quística, meningitis, críticos)	
Hemodiálisis o diálisis peritoneal	
Signos o riesgo de neuro/ ototoxicidad	



## Precaución

- Insuficiencia Renal y Hepática: consultar ajustes de dosis/contraindicaciones (Pediamecum, Lexicomp)
- Polimedicados: interacciones e incompatibilidades. Ej: Meropenem + Valproico. (Medscape, Lexicomp)
- Dosificación por kg. NO sobrepasar dosis máximas en adulto. Precaución en sobrepeso/obesidad. (Protocolo sobrepeso y obesidad Pediatría HGUA )

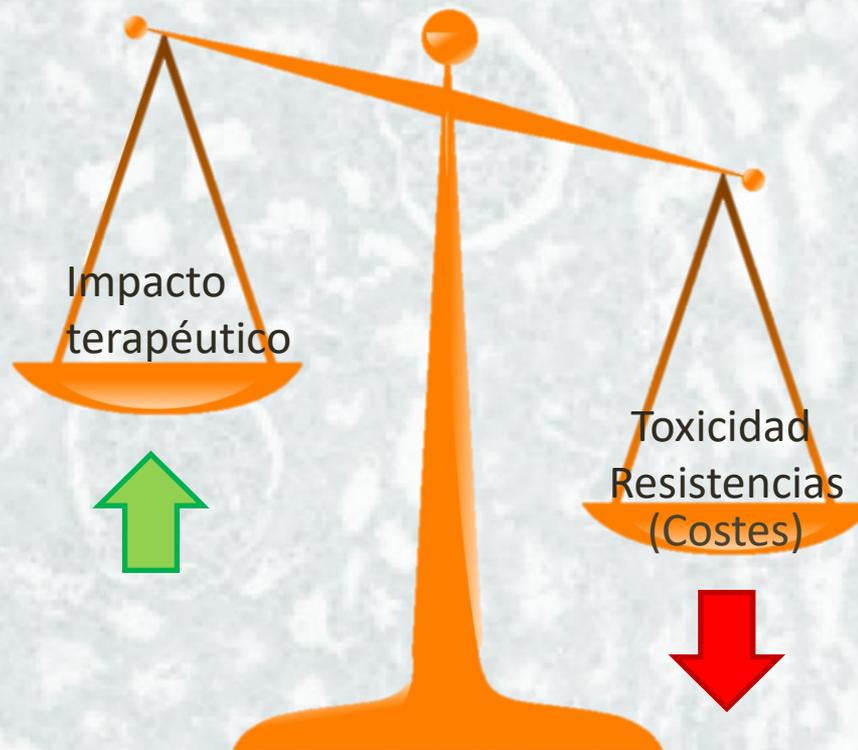
## Consideraciones clínicas

- Sinergismos: aumentan actividad. Ej: Ampicilina + Gentamicina, Combinaciones con Monobactámicos etc
- Antagonismos: Disminuyen actividad. Ej: Bactericidas + Bacteriostáticos ( $\beta$ -lactámicos + tetraciclinas)
- Actividad toxina G+: linezolid y clindamicina
- Biodisponibilidad: secuenciación a VO



# USO RACIONAL DE LOS ANTIBIOTICOS

Es la práctica que maximiza el impacto terapéutico a la vez que minimiza la toxicidad y el desarrollo de resistencias



# Cómo elegir el antibiótico más apropiado:

1. Conocer la etiología más probable para cada infección, según el foco y la edad del paciente (tener presente la posibilidad de cuadros graves producidos por toxinas de Gram positivos)
2. Selección del espectro inteligente (según las posibilidades etiológicas y la gravedad del cuadro)
3. Conocer el patrón local de resistencias\*
  - Crear redes de estudio con Hospitales de la zona
  - Programas de Optimización en Antimicrobianos (PROA) en PEDIATRÍA
4. Mejor relación PK/PD para alcanzar la dosis eficaz en el foco de infección que permita el efecto antibacteriano
5. Tener en cuenta la toxicidad y la duración del tratamiento que debe intentar ser lo más corta posible

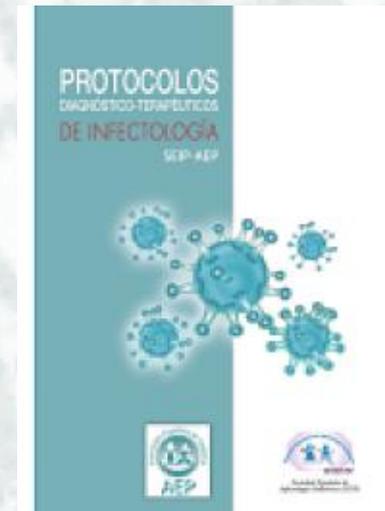


Infección grave	Tratamiento empírico intrahospitalario	
Endocarditis	Válvula nativa	Ampicilina ó Ceftriaxona + Cloxacilina + Aminoglucósido
	Válvula y material protésico	Vancomicina + Gentamicina
Infección de piel y partes blandas	Sospecha anaerobios	Cloxacilina Amoxicilina-clavulánico
	Fascitis necrotizante	Cefepime ó Piperacilina-Tazobactam ó Meropenem + Clindamicina
Neutropenia febril, inmunodepresión	Cefepime	
	Inestable o sospecha Anaerobios	Meropenem
	Sospecha Infección CVC	Vancomicina/Teicoplanina
Fiebre sin foco	<1 mes	Ampicilina + Gentamicina ó Cefotaxima
	>3 meses	Cefotaxima
Meningitis	<1 meses	Ampicilina + Cefotaxima
	>3 meses	Vancomicina + Cefotaxima
Neumonía	<3 meses	Ampicilina + Cefotaxima
	>4 meses	Ampicilina ó Cefuroxima ó Cefotaxima
Osteo-articular	<3 meses	Cloxacilina + Cefotaxima ó Gentamicina
	<2-5 años	Cefuroxima ó (Cloxacilina + Cefotaxima)
	>2-5 años	Cloxacilina ó Cefazolina
Pielonefritis aguda	<2 meses	Ampicilina + Gentamicina ó Cefotaxima
	>2 meses	Gentamicina ó Cefotaxima ó Amoxicilina-clavulánico
Sepsis	<3 meses	Ampicilina + Gentamicina ó Cefotaxima
	>3 meses	Cefotaxima
	Si sospecha de Infección SNC	+ Vancomicina

guía ABE



Tratamiento de las infecciones en Pediatría · Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico



<b><math>\beta</math>-lactámicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>T-dep</li> <li>T&gt;CMI</li> <li>Bactericida</li> </ul>	Penicilinas	Ampicilina	150-400 mg/kg/día, cada 6 h (máx 12g/día)	Meningitis Sinergia gentamicina
		Amoxicilina-clavulánico	100-200 mg/kg/día, cada 6/8 h (máx 15 mg/kg/día clavulánico)	Sinergias Vial pediátrico
		Cloxacilina	50-100 mg/kg/día, cada 6 h (máx 4g/día)	Meningitis 200 mg/kg/día
	Cefalosporinas	Cefotaxima	100-150 mg/kg/día, cada 6/8 h (máx 2g/dosis; 12g/día)	Meningitis 200 mg/kg/día
		Ceftriaxona	50-75 mg/kg/día, cada 12/24 h (máx 4g/día)	Meningitis 100 mg/kg/día
		Cefepime	100-150 mg/kg/día, cada 8/12 h (máx 6g/día)	
	Carbapenemes	Meropenem	60 mg/kg/día, cada 8 h (máx 6g/día)	Meningitis 120 mg/kg/día *IR, Incompatible valproico
+	Piperacilina-Tazobactam	200-400 mg/kg/día, cada 6h (máx 12-16g/día)	Sinergias	
<b>Aminoglucósidos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>C-dep</li> <li>Cmax/CMI. EPA prolongado</li> <li>Bactericida</li> </ul>	Amikacina	15-20 mg/kg/día, cada 12/24 h (máx 1,5 g/día)	Ajuste PK *IR	
	Gentamicina	5-7 mg/kg/día, cada 24 h (máx 240 mg/día)	Ototoxicidad	
	Tobramicina	5-7 mg/kg/día, cada 8/24 h (máx 100mg/dosis) En FQP 7-10 mg/kg/día, cada 6/8 h		
<b>Macrólidos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>T-dep</li> <li>ABC/CMI. EPA.</li> <li>Bacteriostático</li> </ul>	Azitromicina	10 mg/kg/día, cada 24 h (máx 500 mg/día) Siempre Vía Oral	Prolongan QT No penetran LCR	
	Clindamicina	20-40 mg/Kg/día, cada 6/8 h (máx 2,7 g/día)	Penetra bien meninges inflamadas	
<b>Lincosamidas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bacteriostático. EPA</li> </ul>	Clindamicina	20-40 mg/Kg/día, cada 6/8 h (máx 2,7 g/día)	Penetra bien meninges inflamadas	
	Metronidazol	30-40 mg/kg/día, cada 8 h (máx 4 g/día)	*IR, *IH.	
<b>Metronidazol</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>C-dep.</li> <li>Cmax/CMI. EPA</li> <li>Bactericida</li> </ul>	Metronidazol	30-40 mg/kg/día, cada 8 h (máx 4 g/día)	*IR, *IH.	
	Vancomicina	40 mg/kg/día, cada 6/8 h (máx 2 g/día)	Meningitis 60 mg/kg/día *IR. Ajuste PK. Administración en 60 min	
<b>Glicopéptidos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>T-dep</li> <li>ABC/CMI.EPA.</li> <li>Bactericida</li> </ul>	Teicoplanina	10 mg/kg cada 12 h 3 dosis; luego 10 mg/kg/día, cada 24 h (máx 400 mg/día)	*IR, mayor t <sub>1/2</sub> que vancomicina	
	Daptomicina	9 mg/kg/día, cada 24 h	*IR, Monitorizar CPK	
<b>Lipopéptidos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>C-dep.</li> <li>ABC/CMI, Cmax/CMI. EPA</li> <li>Bactericida</li> </ul>	Daptomicina	9 mg/kg/día, cada 24 h	*IR, Monitorizar CPK	
	Linezolid	Linezolid	< 12 años 30 mg/kg/día, cada 8 h > 12 años 20 mg/kg/día, cada 12 h (máx 1,2 g/día)	Monitorizar plaquetas Sdme. Serotoninérgico
<b>Fluoroquinolonas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ABC/CMI</li> <li>Bactericida</li> </ul>	Ciprofloxacino	20-30 mg/kg/día, cada 8/12 h (máx 1,5 g/día)	*IR, inhibidor CYP450 Prolongan QT, acum. ósea	
	Cotrimoxazol (Sulfametoxazol + Trimetoprim)	Cotrimoxazol	Dosificado en mg de TRIMETOPRIM 8-12 mg/kg/día, cada 12h (máx 160mg/dosis) Pneumocystis: 15-20 mg/kg/día, cada 12 h	*IR, IH. Sinergia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bacteriostático</li> </ul>				

\* Leyenda: T-dep: Tiempo dependiente. C-dep: Concentración dependiente. ABC/CMI: Área Bajo la Curva sobre Concentración Mínima Inhibitoria. Cmax/CMI: Concentración Máxima sobre Concentración Mínima Inhibitoria. T>CMI: Tiempo sobre Concentración Mínima Inhibitoria. EPA: Efecto Post-Antibiótico. IR: Insuficiencia Renal. IH: Insuficiencia Hepática. PK: Farmacocinética. PD: Farmacodinamia.



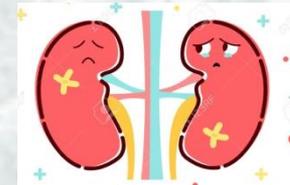
# SUPUESTOS CLÍNICOS

## 1. Niño 10 años con pielonefritis aguda en tratamiento con Gentamicina

Pielonefritis aguda	<2 meses	Ampicilina + Gentamicina ó Cefotaxima
	>2 meses	Gentamicina ó Cefotaxima ó Amoxicilina-clavulánico

¿Cada cuánto debo ponerla?

¿Debo controlar la función renal?



### Aminoglucósidos

- C-dep
- Cmax/CMI. EPA prolongado
- Bactericida

Amikacina

15-20 mg/kg/día, cada 12/24 h (máx 1,5 g/día)

Gentamicina

5-7 mg/kg/día, cada 24 h (máx 240 mg/día)

Tobramicina

5-7 mg/kg/día, cada 8/24 h (max 100mg/dosis)  
En FQP 7-10 mg/kg/día, cada 6/8 h

Ajuste PK

\*IR

Ototoxicidad

¿Debo monitorizar niveles?



## Monitorización farmacocinética → Ajuste bayesiano para predicción de dosificación óptima

**Aminoglucósidos (amikacina, gentamicina)**

Perfusión iv de 30 minutos

PICO → 30 minutos tras finalizar perfusión

VALLE → previo a la dosis

### INDICACIONES/CONVENIENCIA DE MONITORIZACIÓN

Tratamiento >5 días

Función renal inestable o disminuida

Escasa respuesta terapéutica

<3 meses

Situaciones especiales (quemaduras extensas, fibrosis quística, meningitis, críticos)

Hemodiálisis o diálisis peritoneal

Signos o riesgo de neuro/ ototoxicidad

# SUPUESTOS CLÍNICOS

2. Paciente de 2 meses con fiebre sin foco con alto riesgo de IBPG se decide iniciar antibioterapia empírica:

- ¿Qué AB elijo?
- ¿Cuántas dosis al día?



Fiebre sin foco	<1 mes	Ampicilina + Gentamicina ó Cefotaxima
	>3 meses	Cefotaxima

<b>β-lactámicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T-dep</li> <li>• T&gt;CMI</li> <li>• Bactericida</li> </ul>	Penicilinas	Ampicilina	150-400 mg/kg/día, cada 6 h (máx 12g/día)	Meningitis Sinergia gentamicina
		Amoxicilina-clavulánico	100-200 mg/kg/día, cada 6/8 h (máx 15 mg/kg/día clavulánico)	Sinergias Vial pediátrico
		Cloxacilina	50-100 mg/kg/día, cada 6 h (máx 4g/día)	Meningitis 200 mg/kg/día
	Cefalosporinas	Cefotaxima	100-150 mg/kg/día, cada 6/8 h (máx 2g/dosis; 12g/día)	Meningitis 200 mg/kg/día
		Ceftriaxona	50-75 mg/kg/día, cada 12/24 h (máx 4g/día)	Meningitis 100 mg/kg/día
		Cefepime	100-150 mg/kg/día, cada 8/12 h (máx 6g/día)	
	Carbapenemes	Meropenem	60 mg/kg/día, cada 8 h (máx 6g/día)	Meningitis 120 mg/kg/día *IR, Incompatible valproico
	+ Monobactámicos	Piperacilina-Tazobactam	200-400 mg/kg/día, cada 6h (máx 12-16g/día)	Sinergias



# CONCLUSIONES:

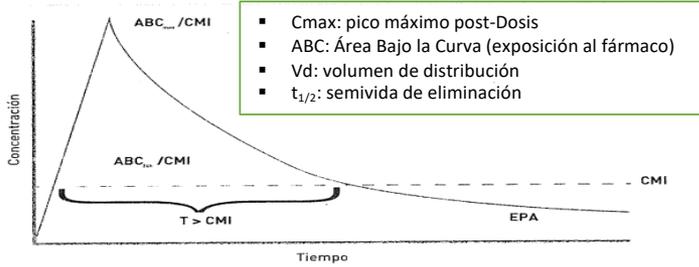
- Para realizar la elección correcta de un antibiótico debemos tener en cuenta los datos relacionados con el paciente, el antibiótico y la infección en cuestión
- En infecciones graves utilizaremos de forma preferente la vía intravenosa con antibióticos principalmente de efecto bactericida y con el mejor modelo farmacocinético posible
- El uso farmacocinético adecuado de cada antibiótico permite optimizar la eficacia del tratamiento, a la vez que reduce la mutación hacia resistencias y disminuye la toxicidad
- Los dos modelos paradigmáticos corresponden con el tiempo-dependiente (ej. B-lactámicos) y el concentración-dependiente (ej. aminoglucósidos) y su conocimiento nos permite conocer la dosis óptima, el intervalo entre dosis y la duración del tratamiento



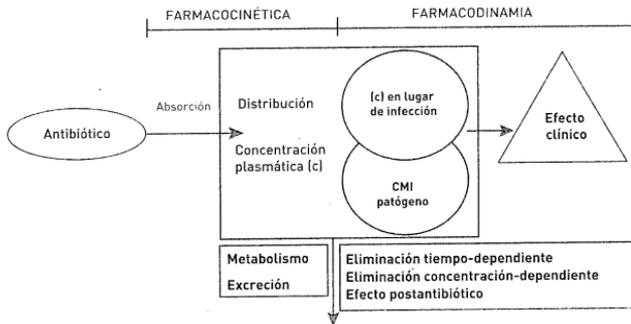
# CONSIDERACIONES PKPD EN LA ANTIBIOTERAPIA EN INFECCIONES GRAVES PEDIÁTRICAS

La fisiología de la población infantil y la naturaleza de la infección condicionarán la dosificación que mantenga concentraciones plasmáticas terapéuticas durante el tratamiento.

**Autores:** Carla Miró Vicedo, Daniel Martínez-Caballero Martínez, Claudia Colomer Aguilar, Silvana Pintos Hernández y Pedro Jesús Alcalá Minagorre



- Cmax: pico máximo post-Dosis
- ABC: Área Bajo la Curva (exposición al fármaco)
- Vd: volumen de distribución
- $t_{1/2}$ : semivida de eliminación



F. Álvarez Gonzalez. Farmacocinética y utilización de antimicrobianos en situaciones especiales. En: Infectología Pediátrica Avanzada. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Editorial Panamericana; 2014. 327-341.

## Precaución

- **Insuficiencia Renal y Hepática:** consultar ajustes de dosis/contraindicaciones (Pediamecum, Lexicomp)
- **Polimedicados:** interacciones e incompatibilidades. Ej: Meropenem + Valproico. (Medscape, Lexicomp)
- Dosificación por kg. **NO sobrepasar dosis máximas en adulto.** Precaución en sobrepeso/obesidad. (Protocolo sobrepeso y obesidad Pediatría HGUA)

## Farmacocinética (PK) (lo que el organismo provoca en el fármaco) → Procesos LADME

- **Liberación y Absorción:** sin relevancia vía IV. Toda la dosis accede inmediatamente a la sangre
- **Distribución:**
  - Composición corporal. Cambios, maduración; depende de la hidrofilia vs lipofilia del fármaco
  - Unión a proteínas, sólo la fracción libre ejerce efecto, se metaboliza y se elimina. Interacciones en el desplazamiento
  - Alterada o de especial relevancia en: Meningitis (permeabilidad), Endocarditis, Abscesos (pH y densidad), Grandes quemados (volemia y albuminemia), Osteoarticulares, Otitis media etc.
- **Metabolismo:** influirá la maduración enzimática, Interacciones (CYP 450), activación de profármacos
- **Eliminación:** : influirá la maduración renal, alterada en insuficiencia renal y terapias como hemodiálisis

## Farmacodinamia (PD) (lo que el fármaco provoca en el organismo/MO)

- **Bactericida:** de elección en infecciones graves
- **Bacteriostático:** requiere ayuda sistema inmune
- **Efecto Post-Antibiótico (EPA).** Prolonga efecto aunque disminuya ABC. Ej: Aminoglucósidos

**Tiempo dependiente (T-dep):**  
deben mantenerse sobre CMI en el tiempo

$T > CMI$

**Concentración dependiente (C-dep):**  
a más concentración más bacterias mueren

$ABC/CMI$   
 $Cmax/CMI$

## Monitorización farmacocinética → Ajuste bayesiano para predicción de dosificación óptima

Aminoglucósidos (amikacina, gentamicina) Perfusión iv de 30 minutos	Vancomicina Perfusión iv de 60 minutos
PICO → 30 minutos tras finalizar perfusión	VALLE → previo a la dosis
VALLE → previo a la dosis	

## Consideraciones clínicas

- **Sinergismos:** aumentan actividad. Ej: Ampicilina + Gentamicina, Combinaciones con Monobactámicos etc
- **Antagonismos:** Disminuyen actividad. Ej: Bactericidas + Bacteriostáticos ( $\beta$ -lactámicos + tetraciclinas)
- **Actividad toxina G+:** linezolid y clindamicina
- **Biodisponibilidad:** secuenciación a VO

Contacto:

- Busca Farmacia 445150
- Farmacocinética 933332
- Busca Pediatría 445100 445101

Infección grave	Tratamiento empírico intra-hospitalario	
Endocarditis	Válvula nativa	Ampicilina ó Ceftriaxona + Cloxacilina + Aminoglucósido
	Válvula y material protésico	Vancomicina + Gentamicina
Infección de piel y partes blandas	Sospecha anaerobios	Cloxacilina Amoxicilina-clavulánico
	Fascitis necrotizante	Cefepime ó Piperacilina-Tazobactam ó Meropenem + Clindamicina
Neutropenia febril, inmunodepresión	Cefepime	
	Inestable o sospecha Anaerobios	Meropenem
	Sospecha Infección CVC	Vancomicina/Teicoplanina
Fiebre sin foco	<1 mes	Ampicilina + Gentamicina ó Cefotaxima
	>3 meses	Cefotaxima
Meningitis	<1 meses	Ampicilina + Cefotaxima
	>3 meses	Vancomicina + Cefotaxima
Neumonía	<3 meses	Ampicilina + Cefotaxima
	>4 meses	Ampicilina ó Cefuroxima ó Cefotaxima
Osteo-articular	<3 meses	Cloxacilina + Cefotaxima ó Gentamicina
	<2-5 años	Cefuroxima ó (Cloxacilina + Cefotaxima)
	>2-5 años	Cloxacilina ó Cefazolina
Pielonefritis aguda	<2 meses	Ampicilina + Gentamicina ó Cefotaxima
	>2 meses	Gentamicina ó Cefotaxima ó Amoxicilina-clavulánico
Sepsis	<3 meses	Ampicilina + Gentamicina ó Cefotaxima
	>3 meses	Cefotaxima
		Si sospecha de Infección SNC

<b>β-lactámicos</b> • T-dep • T>CMI • Bactericida	Penicilinas	Ampicilina	150-400 mg/kg/día, cada 6 h (máx 12g/día)	Meningitis Sinergia gentamicina
		Amoxicilina-clavulánico	100-200 mg/kg/día, cada 6/8 h (máx 15 mg/kg/día clavulánico)	Sinergias Vial pediátrico
		Cloxacilina	50-100 mg/kg/día, cada 6 h (máx 4g/día)	Meningitis 200 mg/kg/día
	Cefalosporinas	Cefotaxima	100-150 mg/kg/día, cada 6/8 h (máx 2g/dosis; 12g/día)	Meningitis 200 mg/kg/día
		Ceftriaxona	50-75 mg/kg/día, cada 12/24 h (máx 4g/día)	Meningitis 100 mg/kg/día
		Cefepime	100-150 mg/kg/día, cada 8/12 h (máx 6g/día)	
	Carbapenemes	Meropenem	60 mg/kg/día, cada 8 h (máx 6g/día)	Meningitis 120 mg/kg/día *IR, Incompatible valproico
		+ Monobactámicos	Piperacilina-Tazobactam	200-400 mg/kg/día, cada 6h (máx 12-16g/día) Sinergias
	<b>Aminoglucósidos</b> • C-dep • Cmax/CMI. EPA prolongado • Bactericida	Amikacina	15-20 mg/kg/día, cada 12/24 h (máx 1,5 g/día)	Ajuste PK *IR Ototoxicidad
		Gentamicina	5-7 mg/kg/día, cada 24 h (máx 240 mg/día)	
Tobramicina		5-7 mg/kg/día, cada 8/24 h (max 100mg/dosis) En FQP 7-10 mg/kg/día, cada 6/8 h		
<b>Macrólidos</b> • T-dep • ABC/CMI. EPA. • Bacteriostático	Azitromicina	10 mg/kg/día, cada 24 h (máx 500 mg/día) Siempre Vía Oral	Prolongan QT No penetran LCR	
	Clindamicina	20-40 mg/Kg/día, cada 6/8 h (máx 2,7 g/día)	Penetra bien meninges inflamadas	
<b>Lincosamidas</b> • Bacteriostático. EPA	Clindamicina	20-40 mg/Kg/día, cada 6/8 h (máx 2,7 g/día)	Penetra bien meninges inflamadas	
<b>Metronidazol</b> • C-dep. • Cmax/CMI. EPA • Bactericida	Metronidazol	30-40 mg/kg/día, cada 8 h (máx 4 g/día)	*IR, *IH.	
	Glicopéptidos	Vancomicina	40 mg/kg/día, cada 6/8 h (máx 2 g/día)	Meningitis 60 mg/kg/día *IR. Ajuste PK. Administración en 60 min
<b>Lipopéptidos</b> • C-dep. • ABC/CMI, Cmax/CMI. EPA • Bactericida	Teicoplanina	10 mg/kg cada 12 h 3 dosis; luego 10 mg/kg/día, cada 24 h (máx 400 mg/día)	*IR, mayor t <sub>1/2</sub> que vancomicina	
	Daptomicina	9 mg/kg/día, cada 24 h	*IR, Monitorizar CPK	
<b>Linezolid</b> • T-dep • ABC/CMI. EPA. • Bacteriostático	Linezolid	< 12 años 30 mg/kg/día, cada 8 h > 12 años 20 mg/kg/día, cada 12 h (máx 1,2 g/día)	Monitorizar plaquetas Sdme. Serotoninérgico	
	Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	20-30 mg/kg/día, cada 8/12 h (máx 1,5 g/día)	*IR, inhibidor CYP450 Prolongan QT, acum. ósea
<b>Cotrimoxazol (Sulfametoxazol + Trimetoprim)</b> • Bacteriostático	Cotrimoxazol	<u>Dosificado en mg de TRIMETOPRIM</u> 8-12 mg/kg/día, cada 12h (máx 160mg/dosis) Pneumocystis: 15-20 mg/kg/día, cada 12 h	*IR, IH. Sinergia	

\* Leyenda: T-dep: Tiempo dependiente. C-dep: Concentración dependiente. ABC/CMI: Área Bajo la Curva sobre Concentración Mínima Inhibitoria. Cmax/CMI: Concentración Máxima sobre Concentración Mínima Inhibitoria. T>CMI: Tiempo sobre Concentración Mínima Inhibitoria. EPA: Efecto Post-Antibiótico. IR: Insuficiencia Renal. IH: Insuficiencia Hepática. PK: Farmacocinética. PD: Farmacodinamia.

Este documento ha sido diseñado para el uso interno del Servicio de Pediatría del HGU y revisado por el Servicio de Farmacia Hospitalaria del HGU. Los autores y el Jefe de Servicio no se responsabilizan del uso que pueda hacerse de este documento fuera del ámbito de actuación de este Servicio.

# Bibliografía

- F. Álvarez-Gonzalez F. Farmacocinética y utilización de antimicrobianos en situaciones especiales. *Infectología Pediátrica Avanzada*. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Panamericana; 2014.327-341.
- Barker CI, Standing JF, Turner MA, McElnay JC, Sharland M. Antibiotic dosing in children in Europe: can we grade the evidence from pharmacokinetic/pharmacodynamic studies - and when is enough data enough? *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Jun;25(3):235-42. doi: 10.1097/QCO.0b013e328353105c. PMID: 22517604.
- Rashed AN, Jackson C, Gastine S, Hsia Y, Bielicki J, Standing JF, et al. Pediatric pharmacokinetics of the antibiotics in the access and watch groups of the 2019 WHO model list of essential medicines for children: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 Dec;12(12):1099-1106. doi: 10.1080/17512433.2019.1693257. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31760892.
- Bretón R, Núñez F, Arranz L. Antibioterapia empírica en niños hospitalizados. Política antibiótica. Web de la Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria (España) [internet] [consultado: 13 Feb 2021]. Disponible en: <https://sepho.es/protocolos-sepho/>
- Junta Directiva de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Web de la Asociación Española de Pediatría (España) [internet] [consultado: 13 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-infectologia-en-revision>
- Campbell AJ, Dotel R, Blyth CC, Davis JS, Tong SYC, Bowen AC. Adjunctive protein synthesis inhibitor antibiotics for toxin suppression in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic appraisal. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Jan 1;74(1):1-5. doi: 10.1093/jac/dky387. PMID: 30307507.



# Anexo

- Tabla dosis de AB, SEIP, 03/2021: <https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2021/03/Tabla-dosis-antibio%CC%81ticos-pediatria.-v1.0..pdf>
- Antibioterapia empírica en hospitalizados y política AB, SEPHO: [https://sepho.es/wp-content/uploads/Antibioterapia\\_empirica\\_en\\_ninos\\_hospitalizados.pdf](https://sepho.es/wp-content/uploads/Antibioterapia_empirica_en_ninos_hospitalizados.pdf)
- Guía de antibioterapia empírica del Hospital Infantil Niño Jesús 2017: [https://continuum.aeped.es/img/herramientas/Guia\\_de\\_Antibioterapia\\_Empirica\\_HNJ\\_2017.pdf](https://continuum.aeped.es/img/herramientas/Guia_de_Antibioterapia_Empirica_HNJ_2017.pdf)
- LEXICOMP: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp>
- PEDIAMECUM: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>
- Revisión sistemática y guía: Duración de la antibioterapia y evidencia sobre el momento del cambio de IV a oral, Lancet Infect Dis, 2016: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321363/>

## Panel: General principles guiding intravenous to oral switch of antibiotics

### Clinical condition

- Clinically stable without signs of severe sepsis (fever alone need not prevent switch)

### Ability to absorb oral antibiotics

- Able to tolerate oral medication (not vomiting or nil by mouth)
- No impairment to absorption (eg, mucositis)
- Older than 28 days (<28 days not an absolute contraindication, but absorption variable)

### Availability of an appropriate oral antibiotic

- Antibiotic treats the identified or expected organism
- Antibiotic available in appropriate or palatable paediatric formulation
- Antibiotic has sufficient penetration of affected tissues

### Practical issues

- Adherence to oral antibiotics
- The family agrees with the plan



# Consideraciones farmacológicas en la elección adecuada de antibióticos en infecciones graves en pediatría

**Carla Miró Vicedo**

**Correo-e: [carla.mirovicedo@gmail.com](mailto:carla.mirovicedo@gmail.com)**

