

Farmacoterapia del paciente pediátrico.

Particularidades, aspectos nutricionales e infecciones.

2

Patologías pediátricas que afectan el comportamiento farmacocinético de los medicamentos.

Autoras:

Ariadna Comes Escoda. Farmacéutica Residente de Farmacia Hospitalaria– Servicio de Farmacia. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.
Rosa Farré Riba. Directora del Servicio de Farmacia. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	2
1. FIBROSIS QUÍSTICA	2
2. QUEMADOS	5
3. MENINGITIS BACTERIANA.....	6
4. OBESIDAD.....	7
5. PERSISTENCIA DEL DUCTUS ARTERIOSO	7
6. INSUFICIENCIA RENAL E INSUFICIENCIA HEPÁTICA	8
7. MEMBRANA DE OXIGENACIÓN EXTRACORPÓREA (ECMO)	9
8. NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS	10
9. HIPOXIA NEONATAL Y VENTILACIÓN MECÁNICA.....	11
10. PACIENTE CRÍTICO	11
11. BIBLIOGRAFÍA.....	14

Introducción

Algunas patologías conllevan alteraciones en el comportamiento farmacocinético de los medicamentos, muchas de ellas son propias de la edad pediátrica o se diagnostican en ella, otras son compartidas con el adulto. Existen patologías que exigen un aumento de dosis de fármacos para que el efecto terapéutico sea el deseado, este hecho está descrito en pacientes afectados de fibrosis quística, grandes quemados y en neutropénicos oncológicos, sobre todo hematológicos. El aumento en el requerimiento de fármaco se debe a un aumento en el volumen de distribución y/o a un aumento en el aclaramiento plasmático ¹. En cambio, la insuficiencia renal o hepática, la hipoxia perinatal, la persistencia del ductus arterioso, la hipotermia, el postoperatorio tras circulación extracorpórea o la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), afectan al comportamiento farmacocinético de manera que los requerimientos de dosis disminuyen ¹. Existe una variabilidad farmacocinética significativa entre los pacientes afectados de procesos infecciosos, por lo que puede ser necesaria una individualización o cambios de las dosis, como por ejemplo en meningitis.

1. Fibrosis quística

La mucoviscidosis o fibrosis quística es una enfermedad genética, hereditaria, autosómica recesiva, debida a una mutación localizada en un gen del cromosoma 7. La proteína anómala formada produce una alteración en la permeabilidad de los iones cloro a través de su canal específico de transporte. Patológicamente se caracteriza por una anomalía de las funciones glandulares, con producción de un moco espeso y una disminución del aclaramiento mucociliar que provoca un proceso pulmonar crónico (síntomas pulmonares), insuficiencia pancreática exocrina y malabsorción (síntomas digestivos). A medida que la enfermedad progresa, se desarrolla colonización bacteriana seguida de respuesta inflamatoria ¹. Existen distintos factores que pueden alterar la disposición y en consecuencia producir una disminución de la concentración plasmática de ciertos fármacos si se utilizan a dosis estándar.

Los pacientes afectados de fibrosis quística presentan una menor tasa de absorción, un volumen aparente de distribución elevado, y un mayor aclaramiento plasmático para algunos fármacos, como los aminoglucósidos, penicilinas, cefalosporinas y cotrimoxazol ^{2,3}, que en combinación con la dificultad de penetración en el tejido pulmonar, implica la necesidad de administrar dosis más altas para obtener niveles plasmáticos terapéuticos que nos aseguren la eficacia de los medicamentos, fundamentalmente para el tratamiento de infecciones respiratorias. El volumen aparente de distribución también puede verse alterado debido al poco tejido adiposo que presentan estos pacientes y a su malnutrición, por lo tanto, los aminoglucósidos y algunos betalactámicos, al ser fármacos hidrosolubles tendrán un volumen de distribución más elevado y requerirán dosis superiores para conseguir concentraciones terapéuticas ^{4,5}. Por este motivo, es especialmente aconsejable el ajuste de dosis mediante monitorización farmacocinética en estos pacientes.

La disminución de la absorción es debida a una serie de alteraciones en la fisiología del tracto gastrointestinal, como la hipersecreción de ácido gástrico, malabsorción de ácidos biliares y daño a nivel de la mucosa del intestino. También se observa una alteración de la distribución por la hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia existente, ya que la disfunción hepática reduce la producción de proteínas y esto se verá reflejado en el aumento del volumen de distribución ¹. El aclaramiento hepático de muchos fármacos está alterado por el incremento del flujo circulatorio hepático y por el incremento de la actividad de algunas enzimas hepáticas como el CYP1A2, CYP2C8 y acetiltransferasas. El aclaramiento renal también se ve aumentado en algunos pacientes con fibrosis quística, dependiendo de la edad y la gravedad de la enfermedad, por la presencia de glomerulomegalia e hiperfiltración; se ha observado además, un incremento en la secreción tubular de algunos medicamentos como las penicilinas y una disminución de la reabsorción tubular como ocurre con los aminoglucósidos. A pesar del elevado aclaramiento, en el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares se recomienda el uso de aminoglucósidos pautados como dosis única diaria en régimen extendido ^{1,5}. La farmacocinética de las fluoroquinolonas y la vancomicina no se encuentra muy afectada en estos pacientes, aun así, se necesitan elevadas dosis para combatir posibles infecciones ⁴.

La alteración de la disposición en estos pacientes puede afectar a fármacos con un estrecho margen terapéutico y a aquellos con un elevado grado de variabilidad en sus parámetros farmacocinéticos. Por lo tanto, la dosis apropiada para la edad puede verse alterada basándose en los resultados de las concentraciones de fármaco en sangre ².

Los pacientes afectados de fibrosis quística sufren colonización respiratoria que se traduce frecuentemente en infección respiratoria, por ello deben recibir tratamiento antiinfeccioso inhalatorio, para conseguir elevadas concentraciones de fármaco en el lugar de la colonización, disminuyendo así el riesgo de exacerbaciones, que requieren tratamiento antiinfeccioso sistémico.

En la antibioticoterapia sistémica es importante conseguir niveles plasmáticos elevados a nivel respiratorio, y, en base a las características farmacocinéticas que se han descrito, las dosis deben ser elevadas y se aconseja estrecha monitorización farmacocinética. En la tabla 1 se detallan las dosis recomendadas de antibióticos más habituales en el tratamiento de infecciones respiratorias de pacientes pediátricos con fibrosis quística ^{1,6,7}.

Tabla 1. Dosificación de antimicrobianos en niños afectados de fibrosis quística.

Antibiótico	Vía de administración	Dosis niños
Ceftazidima	Intravenosa	150-200 mg/kg/día c/6-8 h (máx. 6g/día)
Meropenem	Intravenosa	40mg/kg/ c/8 h (máx. 2g/dosis)
Amikacina	Intravenosa	10 mg/kg/dosis c/8h 30-35 mg/Kg/dosis c/24 h (intervalo

		extendido) recomendado
Tobramicina	Intravenosa	3.3 mg/kg/dosis c/8 h 10-12 mg/kg/dosis c/24h (intervalo extendido) recomendado
	Inhalada	300 mg/12 h
Gentamicina	Intravenosa	3.3 mg/kg/dosis c/8h 10-12 mg/kg/dosis c/24h (intervalo extendido) recomendado
Ciprofloxacino	Oral	40 mg/kg/día c/12 h (máx. 2g/día)
	Intravenosa	30 mg/kg/día c/8-12 h (máx. 1.2g/día)
Vancomicina	Intravenosa	60 mg/Kg/día c/6-8 h

2. Quemados

Los pacientes con quemaduras extensas presentan importantes cambios hemodinámicos, requiriendo una intensa reposición de líquidos, lo que se traduce en modificaciones fisiológicas y farmacocinéticas. Las primeras 48h se caracterizan por una disminución aguda de la filtración glomerular como resultado de un aumento de la permeabilidad capilar e hipovolemia. Con la expansión del espacio extravascular y la reposición de líquidos habrá un aumento del volumen de distribución. Tras esta fase, se llega a una segunda en la cual se liberan mediadores vasoactivos, con mayor gasto cardíaco, aumento de la filtración glomerular, hipoalbuminemia y reducida conjugación a proteínas. La presencia de edemas y los cambios en la distribución de líquidos aumentan también el volumen de distribución. Además puede estar reducida la actividad de la enzima hepática CYP450. La complicación con un shock séptico puede alterar aún más estos cambios, sobre todo, como resultado de los líquidos de reanimación, fracaso renal, compromiso cardíaco y congestión vascular ⁸. En el caso de los niños debe tenerse en cuenta que proporcionalmente al peso, la superficie corporal es mayor y las diferencias fisiológicas propias de la edad pediátrica. Si se observa un fracaso terapéutico, debe valorarse la posible utilización de los medicamentos a dosis subterapéuticas.

Los efectos resultantes en la farmacocinética y farmacodinamia de los antimicrobianos van a ser variables, con un importante impacto en su disposición, precisando de estrategias o ajustes de dosificación ^{7,8}:

- Ceftazidima, Cefepima, Piperacilina-tazobactam: presentan un aumento del volumen de distribución, aumento de la semivida de eliminación. La eliminación se correlaciona bien con el aclaramiento de creatinina.
- Imipenem-cilastatina, Meropenem, Aztreonam: no presentan cambios en el volumen de distribución y la eliminación se correlaciona bien con el aclaramiento de creatinina.
- Vancomicina, Teicoplanina: no presentan cambios en el volumen de distribución pero tienen un aumento de eliminación que correlaciona bien con el aclaramiento de creatinina.
- Gentamicina, Tobramicina, Amikacina: presentan un aumento del volumen de distribución y una eliminación aumentada pero que no correlaciona bien con el aclaramiento de creatinina.

3. Meningitis bacteriana

La esterilización rápida del líquido cefalorraquídeo (LCR) depende de varios factores. El acceso del antimicrobiano al lugar de infección depende de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) y de las características fisicoquímicas del fármaco. En condiciones de inflamación grave de la BHE las características fisicoquímicas tienen menos transcendencia para el paso al LCR. Con las meninges inflamadas, la entrada en LCR de los betalactámicos está aumentada debido a una separación de las estrechas uniones intercelulares y a una mejoría del transporte vascular. Cefotaxima y ceftriaxona a dosis de 200-300mg/kg/día y 100mg/kg/día, respectivamente, demuestran una relación significativa entre la concentración alcanzada en LCR y su acción bactericida. Por otro lado, la actividad bactericida de los betalactámicos puede estar limitada debido al pH ácido del LCR por la acumulación de lactato producido por las bacterias. Se requieren, por ello, estas dosis suficientemente altas para alcanzar concentraciones óptimas en LCR y poder erradicar patógenos con un buen perfil de seguridad. La vancomicina, con las meninges inflamadas tiene un efecto bactericida máximo cuando su concentración en LCR es 5-10 veces más alta que la concentración mínima bactericida, se requieren dosis altas por vía IV (con la intención de alcanzar niveles valle de 15mcg/mL); se recomienda su monitorización ⁸.

Para asegurar una penetración en LCR y actividad bactericida óptima de estos antibióticos comentados, se administran en intervalos frecuentes (excepto ceftriaxona, cada 12 o 24 horas) con el fin de mantener su concentración por encima de la CMI (concentración mínima inhibitoria) el mayor tiempo posible y manteniendo la dosis máxima hasta el final del tratamiento, pues a medida que la inflamación meníngea disminuye la penetración del antibiótico es menor ⁸.

El linezolid alcanza concentraciones altas en LCR, aunque se requieren dosis más frecuentes en lactantes debido a su mayor tasa de eliminación. La penetración de aminoglucósidos en LCR es particularmente pobre, y como su índice terapéutico es bajo, el riesgo de toxicidad es mayor si se aumentan las dosis ^{7,8}.

Algunas veces, sobretudo con aminoglucósidos y vancomicina, para asegurar concentraciones terapéuticas en LCR deben administrarse directamente por vía intratecal o intraventricular.

El periodo neonatal y lactante es más susceptible a infecciones del SNC por la inmadurez de la BHE, por ello es de especial importancia conocer todos estos aspectos farmacocinéticos en este capítulo.

4. Obesidad

La obesidad infantil es una realidad cada vez más frecuente en nuestra sociedad, por ello consideramos merece un comentario las variaciones que requiere la farmacoterapia en el paciente pediátrico obeso.

Los cambios fisiopatológicos por la obesidad se caracterizan por el mayor volumen de tejido adiposo. Estos cambios se traducirán en el metabolismo hepático (sobre todo si existen depósitos grasos) y en la eliminación renal ^{7,8}.

Los betalactámicos, por su hidrosolubilidad, se distribuyen de forma limitada en el tejido adiposo, y las quinolonas penetran en muchos tejidos corporales y parcialmente en el tejido adiposo. Por ello, van a ser necesarias dosis individualizadas basadas en el porcentaje de exceso de peso que refleje la distribución adiposa. Se desconocen las pautas de dosificación más apropiadas en niños con sobrepeso y obesidad y los elementos requeridos para la modificación de la dosis son el peso corporal actual (PCA) y el peso corporal ideal (PCI) del paciente [$PCI = IMC \text{ (en percentil 50)} \times \text{altura (en metros)}$]]. Las dosis de antimicrobianos, así como el aclaramiento de creatinina de niños obesos, se deben calcular considerando un peso corporal ajustado o corregido (PCC), representado por un porcentaje del exceso de peso y mediante la siguiente fórmula:

$$PCC = PCI + [\text{factor de corrección} \times (PCA - PCI)].$$

El valor del factor de corrección dependerá del antibiótico, por ejemplo en el caso de betalactámicos es de 0.3. Otros antibióticos como por ejemplo el meropenem no precisan modificar la dosis o bien su cálculo se basará en el PCA o en el PCI en el caso de la eritromicina. Con ciertos antimicrobianos, como el imipenem-cilastatina, su dosificación se hará según el aclaramiento de creatinina ^{7,8}.

5. Persistencia del ductus arterioso

En la circulación fetal, el ductus arterioso (DA) conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente evitando el paso por el pulmón fetal. Al nacer, se produce una elevación de la PaO_2 y al mismo tiempo, una disminución de las prostaglandinas circulantes y la sensibilidad del ductus a ellas, esto hace que se produzca una contracción de las fibras musculares que forman el DA desencadenando su cierre. Cuando se produce un fallo en el cierre, se denomina persistencia del ductus arterioso ^{1,9}.

El volumen de distribución de algunos medicamentos se ve alterado según el DA permanezca abierto o se cierre. La gentamicina, indometacina y vancomicina presentan un volumen de distribución muy disminuido después del cierre del ductus. La utilización de indometacina o ibuprofeno para el cierre del DA puede disminuir además el aclaramiento renal de aminoglucósidos, digoxina y vancomicina, debido a su

efecto nefrotóxico, y por lo tanto requerir una disminución de la dosis de estos fármacos para evitar su acumulación en el organismo ^{1,2,7}.

La persistencia del ductus arterioso es una patología relativamente frecuente en neonatos prematuros y en algunas ocasiones se mantiene abierto, como medida terapéutica, si existe patología cardíaca cuyo cierre podría empeorarla.

6. Insuficiencia renal e insuficiencia hepática

La mayoría de fármacos se eliminan por metabolismo hepático o por excreción renal. Al igual que en el adulto, en el niño, la presencia de insuficiencia hepática y/o renal implica una menor eliminación y por lo tanto una disminución en los requerimientos de dosis de medicamentos o un incremento del intervalo de dosificación ².

El metabolismo hepático de los fármacos depende de las interacciones complejas con el flujo sanguíneo, la capacidad del hígado para extraer el medicamento de la sangre, y del tipo y la gravedad de la enfermedad hepática. Las pruebas rutinarias, para valorar la función hepática, como determinación de aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y aspartato no se correlacionan con la farmacocinética de los fármacos. Podemos clasificar los fármacos que se excretan vía hepática en dos grupos ²:

1. Fármacos con elevada tasa de extracción (>0.7); como morfina, meperidina, lidocaína y propofol. Su aclaramiento se ve afectado por cambios en el flujo hepático. Si hay una disminución del flujo, el aclaramiento de estos fármacos estará disminuido.
2. Fármacos con baja tasa de extracción (<0.2); Su aclaramiento se ve afectado por la unión a proteínas plasmáticas. Si hay un aumento en la unión a estas proteínas, el aclaramiento de estos fármacos se verá disminuido.

Los fármacos que se excretan por vía renal, como los aminoglucósidos, su aclaramiento o tasa de eliminación es directamente proporcional a la tasa de filtrado glomerular (TFG), medida a través del aclaramiento renal de creatinina. Factores que interfieran en la medida de los niveles de creatinina en suero podrán causar error en la estimación de la TFG ².

La monitorización farmacocinética de fármacos que se eliminan por vía hepática como ciclosporina, antiepilépticos o fármacos que sufren excreción renal como digoxina, aminoglucósidos o vancomicina, garantiza la adecuación de las dosis a la eliminación del fármaco y por lo tanto evita el riesgo de acumulación y toxicidad, sobre todo en aquellos fármacos con un estrecho margen terapéutico ². Para fármacos que presentan un amplio margen terapéutico, el ajuste de dosis sólo será necesario en daño renal y/o hepático de moderado a grave ².

7. Membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)

La ECMO se usa en lactantes gravemente enfermos debido a problemas respiratorios o cardíacos. La ECMO supone una circulación de la sangre por un pulmón artificial y su regreso al torrente circulatorio, ofreciendo al bebé una oxigenación adecuada ².

La disposición de los fármacos durante la ECMO se ve influenciada por los siguientes factores ²:

1. Aumento del volumen de distribución de fármacos hidrosolubles debido a que el circuito introduce volumen extra en el organismo.
2. La membrana del oxigenador y el tubo de PVC proporcionan un aumento de la superficie de adsorción de fármacos. Esta adsorción disminuye cuando el circuito ya lleva usándose varios días.
3. El lugar de administración.
4. Velocidad del flujo <250ml/min.

A consecuencia de estas variables mecánicas y fisiológicas, los parámetros farmacocinéticos varían constantemente y es difícil establecer un correcto régimen posológico durante la ECMO ².

En neonatos sometidos a ECMO, el volumen aparente de distribución de la gentamicina se encuentra elevado, y su eliminación está enlentecida. Igual que en otros aminoglucósidos, se requerirá un aumento en el intervalo de dosificación. En el caso de la vancomicina, muchos estudios afirman que hay la misma variabilidad en parámetros farmacocinéticos tanto en neonatos conectados a ECMO como en los que no. Por el contrario, otros sugieren extender el intervalo de dosificación para asegurar niveles dentro del rango terapéutico y evitar su acumulación en el organismo.

Se requieren dosis altas de fentanilo y morfina para inducir una sedación y analgesia prolongada, aunque la razón no está muy clara. Una vez los niños son desconectados de la ECMO el aclaramiento aumenta, lo cual puede desencadenar un síndrome de abstinencia a opioides. A pesar del posible requerimiento de elevadas dosis en estos niños, los dos fármacos deben ser iniciados a dosis estándares e ir aumentando según tolerancia y control del dolor, evitando toxicidad. Una vez parada la ECMO se recomienda una reducción paulatina de la dosis para prevenir el síndrome de abstinencia ².

8. Neutropenia febril en pacientes onco-hematológicos

Algunos antibióticos parecen tener, en los pacientes onco-hematológicos, en los periodos de neutropenia, unas características farmacocinéticas diferentes a las de otras poblaciones. En general, se ha observado un aumento del volumen de distribución y del aclaramiento plasmático, por lo que suelen ser necesarias dosis mayores que en otros pacientes no neutropénicos de la misma edad ¹⁰ durante los periodos de neutropenia, mientras que los parámetros farmacocinéticos y las dosis parecen normalizarse en los periodos no neutropénicos.

Tanto vancomicina como amikacina son fármacos con un estrecho margen terapéutico y una alta variabilidad farmacocinética interindividual, por lo que es aconsejable individualizar la dosis, mediante el control de los niveles plasmáticos, habiéndose visto altos requerimientos en estos pacientes para asegurar la eficacia clínica ¹⁰. Este elevado requerimiento de dosis se ha observado en los aminoglucósidos y glicopéptidos, fármacos frecuentemente utilizados en la neutropenia febril (Tabla 2.).

Tabla 2: Dosis recomendadas de antibióticos en niños neutropénicos

Amikacina	Intravenosa	5-7,5 mg/Kg/dosis c/8h 10 mg/kg/dosis c/12h 20-30 mg/kg/dosis c/24h
Tobramicina Gentamicina	Intravenosa	2.5 mg/kg/dosis c/8h 7-10 mg/kg/dosis c/24h
Ciprofloxacino	Oral Intravenosa	20-40 mg/kg/día c/12 h (máx.1,5g/día) 20-30 mg/kg/día c/12 h (máx. 800mg/día)
Vancomicina	Intravenosa	< 13 años: 15 mg/kg/dosis c/6h ≥ 13 años: 1g/8h

No existe consenso respecto a la recomendación de utilización de aminoglucósidos en régimen convencional (intervalos cortos) versus intervalo extendido (a dosis altas), existen pocos estudios y algunos autores consideran que es arriesgado la utilización de aminoglucósidos en monoterapia durante largos periodos de tiempo en régimen de intervalo extendido por las bajas concentraciones alcanzadas en sangre ⁷, aunque la monoterapia con aminoglucósidos no es frecuente y el uso de dosis altas a intervalos extendidos han mostrado eficacia similar y menor toxicidad que a intervalos cortos.

9. Hipoxia neonatal y ventilación mecánica

La eliminación de los aminoglucósidos, el fenobarbital y la teofilina en neonatos que han sufrido asfixia al nacer es más lenta, ya que la perfusión renal y hepática durante la hipoxia está disminuida ².

El Apgar es un test utilizado como una medida de valoración del estado de salud del recién nacido; la máxima puntuación que se puede obtener es de 10 y puntuaciones por debajo de 3 reflejan una depresión respiratoria grave. Los neonatos con test de Apgar inferior a 3, a los 5 minutos, o que han requerido reanimación por parada cardíaca o respiratoria pueden requerir el 50% de la dosis de medicamentos como teofilina y fenobarbital; para los aminoglucósidos y la vancomicina se valorará la diuresis y se ajustará el intervalo de dosificación ². Se desconoce la duración de este efecto hemodinámico y por ello se precisa monitorización continua para ir adecuando las dosis a la recuperación hemodinámica del recién nacido.

Esta inestabilidad hemodinámica que afecta la eliminación de los fármacos también se observa en aquellos pacientes sometidos a ventilación mecánica. Se desconoce el mecanismo concreto por el cual el aclaramiento del fármaco en la ventilación mecánica se encuentra disminuido. La ventilación mecánica produce una disminución del gasto cardíaco, flujo renal y hepático, filtración glomerular y flujo urinario. Los anteriores cambios hemodinámicos son posibles responsables de la disminución de este aclaramiento. El aclaramiento de aquellos fármacos donde la reabsorción tubular es importante puede verse disminuido debido a la reducción del flujo urinario ya que hace aumentar el tiempo de reabsorción. Se recomienda la adecuada monitorización de fármacos en los que se prevé que su aclaramiento está alterado por la ventilación mecánica, ya que las necesidades de dosis suelen ser inferiores ^{2,11}.

10. Paciente crítico

En la Unidad de Cuidados Intensivos la administración correcta de medicamentos es un desafío diario, dado que los cambios fisiopatológicos propios de los pacientes en estado crítico crean variabilidad en los parámetros farmacocinéticos, ya sea el volumen de distribución, el tiempo de vida media de eliminación, la concentración máxima o el aclaramiento plasmático. Esto ocurre como consecuencia de disfunciones orgánicas, interacciones entre fármacos, respuesta de fase aguda o intervenciones terapéuticas agresivas. La aplicación de la farmacocinética clínica es considerada una herramienta útil para optimizar la terapia farmacológica, limitando los efectos adversos por sobredosificación y/o evitando ineffectividad por infradosificación en estos pacientes ¹².

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos alterados en el paciente crítico (adaptada de Escobar y cols ¹²)

<u>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS</u>	<u>SITUACIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO</u>
BIODISPONIBILIDAD	Alterada. Normalmente es menor porque la capacidad de absorción disminuye.
UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	Disminuye. La reducción de las proteínas plasmáticas (albúmina) favorece un aumento la fracción de fármaco libre.
VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN	Aumentado. Una mayor permeabilidad capilar y mayor aporte de fluidos generan un tercer espacio de distribución de fármacos.
METABOLISMO	Disminuido. La respuesta será variable según los metabolitos que se formen. Si son activos, es posible que la respuesta disminuya. Si no, la respuesta se prolongará en el tiempo.
VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN	Normalmente aumentada. Se relaciona inversamente con el aclaramiento plasmático.
ACLARAMIENTO RENAL	Variable. En las primeras etapas de trauma o sepsis, está aumentado. Posteriormente, podría ocurrir fallo renal el cual disminuiría el aclaramiento plasmático..

La sepsis y en especial el shock séptico se caracterizan por producir vasodilatación, y aumento de la permeabilidad vascular generando así debilidad en los capilares y como consecuencia edema debido a la salida de proteínas hacia el espacio intersticial creando así una elevada presión oncótica que atraerá líquido. Además, se requerirá un mayor aporte de fluidos para la irrigación del organismo ya que, por una parte hay un aumento de la capacidad vascular y por la otra, pérdida de líquido hacia el intersticio. La formación de edema y la administración de fluidos contribuyen a un aumento del volumen de distribución de fármacos hidrófilos (betalactámicos, aminoglucósidos, glicopéptidos, etc), los cuales se encontraran más diluidos y por eso requerirán ser dosificados a dosis mayores a las recomendadas. Otros factores responsables del aumento del Volumen de distribución son los procesos de ventilación mecánica, drenajes post-quirúrgicos, circulación extra-corpórea, cirugías mayores, derrame pleural, grandes quemados, mediastinitis, fallo hepático y politraumatismos ⁷. El shock también es responsable de una disminución en la absorción de algunos fármacos ya que habrá una reducción del flujo sanguíneo esplénico y de la motilidad produciendo así un retraso en el vaciamiento gástrico ¹³.

La afectación de la unión a proteínas plasmáticas es clínicamente relevante para fármacos que se unen > 85-90% y se eliminan mayoritariamente por filtración glomerular, como por ejemplo ertapenem, daptomicina y ceftriaxona. Una disminución en la concentración sérica de proteínas (hipoalbuminemia), debido a la

debilidad capilar, produce un aumento de la fracción libre de estos fármacos hidrófilos los cuales rápidamente serán diluidos por el aumento del agua corporal total y eliminados por vía renal. Estos fármacos requerirán un intervalo de dosificación más corto ¹³.

El aclaramiento renal se encuentra aumentado en las siguientes situaciones: politraumatismos, sepsis, quemados, pancreatitis, enfermedades autoinmunes, isquemia y cirugías mayores entre otras. Estos procesos conducirán a una disminución de la concentración de fármacos que se eliminan por vía renal, requiriendo así su monitorización y ajuste de dosis. Básicamente, la causa de este aumento se debe a la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, inducido mayoritariamente por infección severa, politraumatismos y cirugía mayor. Este síndrome produce vasodilatación con una reducción de la resistencia vascular y un aumento del gasto cardíaco que conducirá a un aumento del flujo renal sanguíneo ^{7,13}.

Por otro lado, las técnicas de diálisis y la insuficiencia renal aguda (IRA) producen una disminución en el aclaramiento renal. Debido a la IRA habrá un aumento en la concentración plasmática de aquellos fármacos que se eliminan por el riñón requiriendo así monitorización farmacocinética y ajuste de dosis basándose en su aclaramiento de creatinina. El ajuste de dosis en antibióticos dependerá de si son concentración-dependientes o tiempo dependientes ¹³:

- Fármacos concentración-dependientes (aminoglucósidos y daptomicina): se recomienda prolongar el intervalo de dosificación sin modificar la dosis con el propósito de maximizar $C_{máx}/MIC$.
- Fármacos tiempo-dependientes (betalactámicos): se recomienda reducir la dosis sin modificar el intervalo de dosificación para asegurar que el fármaco permanezca el mayor tiempo posible por encima de la MIC.

Es importante considerar que hay fármacos que además de la excreción renal tienen otras vías de eliminación que pueden compensar esta alteración del aclaramiento, sin requerir ajuste de dosis ¹³.

La disfunción hepática se ve reflejada por un acúmulo de metabolitos y una reducción del aclaramiento hepático de fármacos lipófilos produciendo un aumento de sus concentraciones en sangre. Además, también se asocia a una reducción en la síntesis de albumina conduciendo a una hipoproteinemia que afectará al V_d y a la unión a proteínas plasmáticas. Para aquellos fármacos que tienen excreción renal y hepática, como ciprofloxacino, hay que prestar especial atención en pacientes en que el fallo hepático aparece en presencia de una IRA ¹³.

Tabla 4. Clasificación de antimicrobianos según propiedades fisicoquímicas (adaptada de Escobar y cols ¹²)

PROPIEDADES	CONSIDERACIONES
Hidrófilos Betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactams Glicopéptidos Aminoglucósidos	Vd normalmente bajo, pero susceptibles de modificarse en el paciente crítico. Dificilmente atraviesan membranas, por lo que no tienen penetración intracelular. Eliminación principalmente renal.
Lipófilos Macrólidos Fluoroquinolonas Tetraciclinas	Gran Vd, fuera del espacio vascular. Buena penetración intracelular. Eliminación fundamentalmente por metabolismo hepático.

Vd: Volumen de distribución.

Las alteraciones fisiopatológicas que manifiestan los pacientes críticos, pueden generar cambios significativos y dinámicos en uno o en varios de los procesos farmacocinéticos. Debido a la existencia de variabilidad entre pacientes, es necesario individualizar las dosis de algunos fármacos como los antibióticos. Ellos representan uno de los grupos de medicamentos más usados en las UCIs y que requieren relaciones PK/PD definidas para su uso adecuado a la situación del paciente y obtener el efecto terapéutico deseado ¹².

11. Bibliografía

1. Pai VB, Nahata MC. Drug dosing in pediatric patients “en” Murphy E.J. Clinical Pharmacokinetics 5th Ed USA, American Society of Health-System Pharmacists. 2012; 36-39.
2. Nahata MC, Taketomo C. Pediatrics “en” Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 6th edition. 2005:91-1001
3. Milavetz G, Smith JJ. Cystic Fibrosis “en” Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 6th edition. 2005:591-601.
4. Kirkby S., McCoy K., Novak K. Update on Antibiotics for Infection Control in Cystic Fibrosis, Expert Rev Anti Infect Ther. 2009; 7(8): 967-980.
5. Szalek E., Kaminska A., Gozdzic-Spychalska J., Grzeskowiak E. and Batura-Gabryel H. The PK/PD index (Cmax/MIC) for ciprofloxacin in patients with cystic fibrosis, Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research. 2011; 68 (5): 777-783.
6. R. Cantón, N. Cobos, J. de Gracia. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2005;41 Supl 1:1-25.
7. Murphy JE, Mathias KR. Aminoglycosides “en” Murphy E.J. Clinical Pharmacokinetics 5th Ed USA, American Society of Health-System Pharmacists. 2012;91-118.
8. F Alvez Gonzalez. Farmacocinética y utilización de antimicrobianos en situaciones especiales. “en” Sociedad Española de Infectología Pediátrica; Infectología Pediátrica Avanzada, Abordaje práctico. España 2014; 333-341
9. Ruiz González M.D., Gómez Guzmán E., Párraga Quiles M.J., Tejero M.A., Guzmán Cabañas J.M. Ductus arterioso persistente. Protocolos Asociación Española de Pediatría. 2008; (36): 353-361.
10. Farré R, Moreno E, Badell I, Pardo N, Torrent M, Mangues MA. Dosificación de amikacina y vancomicina en el niño oncológico. Archivos de Pediatría. 2000; 51 (4): 213-19
11. Perkins MW., Dasta JF., DeHaven B. Physiologic implications of mechanical ventilation on pharmacokinetics. DICP. April 1989; 23(4): 316-23.
12. Escobar L., Nella Gai M., Regueira T., Andresen M. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. Rev Med Chile 2012; 140: 780-788.
13. Blot S.I., Pea F., Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient – Concepts appraised by the exemple of antimicrobial agents. Advanced Drug Delivery Reviews. 2014; 77: 3-11